UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année Scolaire 1943-1944 Série U. N° 95

Etude Critique des Méthodes de Dosage du Camphre

(et, en particulier, du camphre synthétique)

dans les préparations galéniques

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 24 Juillet 1944

PAR

Josèphe JULIEN

PHARMACIEN

JURY { MM. JANOT, *Président.*
MASCRÉ, *Professeur.*
RAOUL, *Maître de Conférences.*

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1946

Étude Critique

DES

Méthodes de Dosage du Camphre

(ET, EN PARTICULIER, DU CAMPHRE SYNTHÉTIQUE)

dans les préparations galéniques

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année Scolaire 1943-1944 Série U. N° 95

Etude Critique des Méthodes de Dosage du Camphre

(et, en particulier, du camphre synthétique)

dans les préparations galéniques

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 24 Juillet 1944

PAR

Josèphe JULIEN

PHARMACIEN

JURY { MM. JANOT, *Président.*
MASCRÉ, *Professeur.*
RAOUL, *Maître de Conférences.*

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1946

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

Administration

MM. DAMIENS, Doyen, O. ✻, ⁂ I.
SOMMELET, Assesseur, ✻, ⁂ I.
H.-J. LIONNET, Secrétaire, ⁂ I.

Professeurs

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MM.	DAMIENS, O.✻, ⁂ I.	Chimie minérale.
	SOMMELET, ✻, ⁂ I.	Chimie organique.
	FABRE, ✻, ⁂ I.	Toxicologie.
	DELABY, ✻, ⁂ I.	Pharmacie chimique.
	PICON, ✻, ⁂ I.	Physique.
	MASCRÉ, ✻, ⁂ I.	Histoire naturelle des Médicaments simples d'origine végétale.
	BACH, ✻, ⁂ I.	Botanique générale.
	FLEURY, ⁂ I.	Chimie biologique.
	RÉGNIER, ⁂ I.	Microbiologie.
	JANOT, ⁂ A.	Pharmacie galénique.
	CHARONNAT, ⁂ I.	Chimie analytique.
	VALETTE, ⁂ A.	Zoologie appliquée.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O.✻, ⁂ I. — GUÉRIN, O.✻, ⁂ I.

Professeurs honoraires : MM. DELÉPINE, O.✻, ⁂ I., et LEBEAU, O.✻, ⁂ I, Membres de l'Institut

PERROT, O.✻, ⁂ I. ; COUTIÈRE, O.✻, ⁂ I. ; BOUGAULT, O.✻, ⁂ I ; LUTZ, ✻, ⁂ I. ; GORIS, O.✻, ⁂ I. ; HÉRISSEY, O.✻, ⁂ I. ; LAUNOY, O.✻, ⁂ I.

Maîtres de conférences

MM.	BEDEL, ✻, ⁂ I.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
	GUILLOT, ⁂ I.	Sciences physiques et chimiques.
	PARIS	Sciences naturelles.
	GAUTIER	Sciences physiques.
	RAOUL	Sciences naturelles.
	DAVID	Sciences naturelles.

Chefs des travaux pratiques

MM.	DOMANGE, ⁂ A., trav. pratiques de 1re année	Chimie générale et pharmaceutique.
	N..., trav. prat. de 2e et 3e année	Chimie analytique.
	CRÉTÉ	Micrographie.
	CORRIEZ, ⁂ A.	Physique.
	N.....	Microbiologie.
	COURTOIS	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en chef : M. GARNIER, ⁂ A.

Bibliothécaire : Mlle LAVAUD, ⁂ A.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE LOUIS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Maurice-Marie JANOT

En témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Marcel MASCRÉ

Pharmacien des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Professeur Yves RAOUL

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris

Qui ont bien voulu accepter de faire partie de mon Jury de thèse.
Hommage de respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

Les préparations galéniques inscrites à la Pharmacopée Française s'obtenaient, jusqu'en 1933 (1), uniquement avec le camphre naturel, et les procédés utilisés pour vérifier leur titre en camphre étaient fondés en général, sur le pouvoir rotatoire dextrogyre de cette substance ; c'est de cette façon que le Codex de 1908 faisait contrôler les teintures de camphre concentrée et faible.

Or, le camphre naturel provenant presque exclusivement de la distillation du bois du camphrier du Japon, ce pays possédait là un monopole pesant lourdement sur les industries utilisant le camphre.

Les difficultés commerciales et économiques, résultant de ce monopole conduisirent, au début de ce siècle, d'autres nations comme la France, l'Allemagne, l'Angleterre et les Etats-Unis, à chercher à s'affranchir de cette tutelle en réalisant la synthèse industrielle de cette précieuse cétone. Les premiers brevets relatifs à la synthèse du camphre paraissent remonter à 1895 ; mais il faudra attendre encore quelques années avant d'entrer dans la voie de la réalisation. C'est ainsi que naquirent successivement aux Etats-Unis, les usines de camphre synthétique aux Niagara-Falls en 1903, en Allemagne les manufactures Schering, Boehring et Smith (38) ; en France les fabriques De Laire (8) en 1904 ; et enfin en Angleterre, la British Camphor Cy en 1907 (38).

---

(1) Par arrêté inséré au *Journal Officiel* du 20 juillet 1933.

A cette époque, l'un des emplois les plus importants du camphre était la fabrication du celluloïd, cependant les travaux de Langgard et Mass (33) montrèrent en 1907 que le camphre synthétique et le camphre naturel du Japon possédaient la même action sur le cœur de grenouille soumis préalablement à l'action du chloral, et qu'ils étaient inactifs sur le cœur normal. Par contre, sur le système nerveux central, l'excitation était plus faible pour le camphre gauche que pour le camphre droit, le camphre synthétique occupant un plan intermédiaire, enfin les trois corps agissaient d'une manière identique sur la respiration.

En 1915, Bachem (2) tira de ses recherches les conclusions suivantes : sur le cœur chloralé, aucune différence d'action ni dans le pouvoir stimulant ni dans la tonicité ; au point de vue de la respiration, le camphre synthétique est aussi actif sinon plus que le camphre du Japon, tant en ce qui concerne l'intensité que la fréquence.

La même année, Kaufmann (29) constate, lui, que vis-à-vis de l'acte respiratoire, le camphre synthétique est plus actif que celui du Japon. Enfin, en 1915 également, Lévy et Wolff (35) trouvent une identité d'action pour les deux sortes de camphre, relativement à la fréquence du pouls, à la pression artérielle et à la respiration.

En dépit des contradictions relevées dans les résultats pharmacodynamiques, il était évident que le camphre synthétique devait prendre place dans la thérapeutique, à côté, sinon à la place, du camphre naturel dextrogyre.

La Pharmacopée germanique, dans son édition de 1926, accorde droit de cité au camphre synthétique et en fait un produit officinal. En France, c'est par un décret du 17 juillet 1933, paru au *Journal*

Officiel du 20 juillet, que le camphre synthétique entre à la Pharmacopée.

Le camphre synthétique ne possédant pas d'action sur la lumière polarisée, la conséquence de son introduction dans les diverses Pharmacopées est de rendre sans objet toutes les méthodes de dosage basées sur cette propriété. Les produits commerciaux présentent cependant, le plus souvent, pour ne pas écrire toujours, un faible pouvoir rotatoire, de valeur variable, dû à de tenaces impuretés, ce qui, par raison de prudence, a incité la Pharmacopée Française à proscrire l'emploi du camphre synthétique pour l'usage interne.

De nombreuses méthodes de dosage du camphre ont été proposées, elles font appel à certaines *propriétés physiques* comme son insolubilité relative dans l'eau, sa faible volatilité, l'indice de réfraction et la densité de ses solutions alcooliques... D'autres reposent sur des réactions colorimétriques comme celles qui se développent en présence de furfurol ou d'aldéhyde benzoïque en solution sulfurique.

Enfin, une troisième catégorie de méthodes est d'ordre chimique ; celles-ci mettent à profit, en particulier, le fait que le camphre renferme une fonction cétonique, c'est ainsi que les réactifs du groupement carbonyle $=C=O$ ont été préconisés : hydroxylamine, phénylhydrazine sous forme de son dérivé dinitré 2—4, semicarbazide.

La révision de la Pharmacopée française étant envisagée, M. le Professeur M.-M. Janot nous a proposé de soumettre à une étude critique les différentes méthodes de dosage du camphre applicables au produit synthétique et d'en déduire, si possible, la technique à la fois la plus précise et la plus facile à exécuter.

L'exposé de ce travail sera fait dans l'ordre suivant :

PREMIÈRE PARTIE. — *Historique.*

DEUXIÈME PARTIE. — *Etude critique des méthodes de dosage du camphre dans ses préparations galéniques.*

CHAPITRE PREMIER. — Solutions alcooliques camphrées ;

CHAPITRE II. — Solutions huileuses camphrées ;

CHAPITRE III. — Liniments camphrés.

Avant de commencer cet exposé, qu'il me soit permis d'exprimer ma gratitude à M. le Professeur M.-M. Janot, qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son Laboratoire et de l'assurer de mes sentiments respectueusement reconnaissants pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

J'adresse mes remerciements à M. le Professeur M. Mascré et à M. le Professeur Y. Raoul, qui ont bien voulu faire partie de mon jury de thèse. J'assure M. R. Pottier, assistant du Laboratoire de Pharmacie galénique, de ma reconnaissance pour l'aide qu'il m'a fournie.

Enfin, je suis heureuse également de trouver l'occasion de remercier M. Cavier, Assistant à la Faculté de Pharmacie, de l'intérêt qu'il m'a porté lors de mon séjour dans son service de la Pharmacie de l'Hôpital Psychiatrique de Maison-Blanche.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE ET DOSAGE DES PRÉPARATIONS CAMPHRÉES

D'après la plupart des auteurs anciens, les Grecs et les Romains ignoraient l'existence du camphre, les Arabes seuls connaissaient cette substance qu'ils nommaient *Kaphur*. Cependant, on trouve dans Hœffer (25) que, du temps d'Agricola, ce corps était employé et qu'à cette époque les uns pensaient qu'il était préparé au moyen de bitume ou de succin, les autres soutenaient avec raison qu'il provenait d'un arbre particulier semblable au peuplier. Au point de vue étymologique, le mot camphre vient du latin *Camphora*, mot qui dérive par corruption de l'arabe *Kafour* ou *Kaphur*.

La désignation arabe proviendrait elle-même de l'Inde, les Arabes l'ayant empruntée au sanscrit, où le camphre est appelé *Cafura*. Ætius semble être le premier auteur qui le mentionne.

Cette substance fait partie de préparations très anciennes : la thériaque céleste, le savon de Nuremberg, le Baume de Lectoure, l'emplâtre diabotanum, l'eau hystérique, l'esprit de vin camphré.

Le camphre est déjà mentionné dans ce qui est regardé comme la première Pharmacopée parisienne, celle de 1638 (72 *bis*), où il entre dans une for-

mule de trochisques (*Trochisci de Caphura*). On le retrouve dans toutes les éditions ultérieures des Pharmacopées parisiennes, puis, de l'édition de 1818 à celle de 1937, dans la Pharmacopée française.

La vogue du camphre fut surtout considérable vers 1857, après la propagande réalisée par Raspail, qui érigeait ce produit en panacée et lui attribait toutes les vertus médicinales. Il entre alors dans un nombre considérable de formules, représentant presque toutes les formes galéniques. Il est donné en nature, en suspension dans l'eau, dissous dans l'alcool, l'éther, l'huile, le lait, associé à d'autres substances sous forme de poudres, de bols, de pilules, de juleps, de potions (emménagogue, excitant, tempérant), de tisanes, de gargarismes, de lavement, de liniment, de lotions (lotion excitante de Vogt, antiseptique de Phœbus et Radius).

Mais ce médicament universel voit ses indications diminuer à la suite de l'introduction de la méthode expérimentale en thérapeutique.

Aussi, ne trouve-t-on plus au Codex de 1937 que treize de ses préparations, dont neuf seulement retiendront notre attention : Teinture de camphre forte, Teinture de camphre faible, Teinture d'opium camphrée, Huile camphrée, Huile camphrée injectable, Huile de camomille camphrée, Liniment ammoniacal camphré, Liniment ammoniacal camphré composé, Pommade camphrée.

1° — Teintures de Camphre

a) *Teinture de camphre forte.* — La teinture de camphre concentrée, ou alcool camphré, autrefois appelée esprit de vin camphré, est la plus ancienne des préparations camphrées. Très employée

jadis en fomentations pour les traitements externes les plus divers comme révulsif, antinévralgique et antiputride, elle se trouve formulée de façons très différentes et sous des noms très variés, tantôt : esprit de vin de Guibourt et d'Hartmann, mélange composé de 30 parties de camphre, 240 parties d'alcool et de safran ; tantôt eau antipestilentielle de Jourdan. Au début du XIX^{e} siècle, elle était inscrite dans toutes les Pharmacopées étrangères avec une teneur très variable en camphre et la formule intégrée dans la Pharmacopée française de 1837 est :

Camphre	60
Alcool à 86°	440

La Pharmacopée allemande (1845), ainsi que la Pharmacopée anglaise (1821) formulent :

Camphorae	unciam unam
Spiritus rectificatus.	uncias octo

Au Codex de 1884, elle est inscrite sous la forme encore actuelle, c'est-à-dire qu'elle est préparée avec de l'alcool à 90° et contient le 1/10 de son poids de camphre. Demeurée à toutes les Pharmacopées étrangères, elle renferme le 1/10 de son poids de camphre et se prépare avec de l'alcool dont le titre varie de 65° à 90°.

Liquide incolore, limpide, à odeur de camphre, de densité 0,845 à 15°, c'est, de toutes les préparations camphrées, celle qui fut l'objet des contrôles les plus nombreux et les plus variés.

Comme nous l'avons déjà indiqué, on peut diviser en trois groupes les différentes méthodes de dosage du camphre dans cette préparation :

a) Méthodes physiques,
b) Méthodes colorimétriques,
c) Méthodes chimiques.

A. — *Méthodes physiques*

Rappelons tout d'abord que, la polarimétrie n'étant plus applicable au camphre synthétique, elle ne sera pas prise ici en considération.

A) *Méthodes directes.* — Le camphre est précipité et extrait par un solvant volatil ; la mesure physique s'effectue sur le produit en solution, ou isolé à l'état solide, après évaporation du solvant.

On a rarement recours, comme le faisait Hager (22), à l'entraînement à la vapeur pour obtenir un distillat renfermant le camphre partiellement dissous, qui sera traité ensuite par l'un des procédés suivants :

Extraction.

1° *Relargage.* — Par suite de la solubilité du camphre dans les mélanges hydro-alcooliques, l'extraction s'effectue toujours sur un produit convenablement dilué et en présence d'un agent de relargage : chlorure de sodium [Schmatolla (54), Vieth et Bilhuber (61), Jermstad (27), Herzog et Tietz (24)] ; chlorure de calcium [Penniman et Randal (43), Schulek et Wolstadt (54)] ; sulfate d'ammonium [Deussen (12)], acétate de plomb [Jumeau (28), Kollo (31)].

Un seul auteur [Deussen (12)] pèse le camphre simplement isolé par relargage, après lavage et dessiccation.

2° *Solvant.* — Dans les autres cas, le camphre est extrait au moyen d'un solvant volatil qui peut être le sulfure de carbone [Hager (22)], l'éther [Jumeau (28), Kollo (31), Vieth et Bilhuber (61), Jermstad (27)] ; l'éther de pétrole [Schmatolla (56), Arnost (1), Meyer (39), Penniman et Randall (43), Her-

zog et Tietz (24), Schulek et Wolstadt (55), Goldstein et Reindollar (20)].

Détermination.

Dans quelques cas, le solvant est évaporé à basse température et le camphre résiduel est pesé [Hager (22), Jumeau (28), Schulek et Wolstadt (54)], au besoin en présence de paraffine, destinée à éviter l'entraînement du camphre avec le solvant [Herzog et Tietz (24)].

Le plus souvent, on mesure l'augmentation de volume du solvant due à la dissolution du camphre [Schmatolla (54), Arnost (1), Penniman et Randall (43), Meyer (39), Goldstein et Reindollar (20)]. Ce procédé a d'ailleurs été adopté par la Pharmacopée autrichienne de 1906 (69).

Kollo (31) mesure l'augmentation de poids du solvant.

B) *Méthodes indirectes.* — Une solution alcoolique de camphre ne contenant aucun autre constituant peut être analysée, du moins théoriquement, par la détermination de deux propriétés physiques convenablement choisies.

On a utilisé le plus souvent après Domergue (13) la mesure simultanée de la densité et de l'indice de précipitation [Bataille (3), Marden et Elliot (37), Gillis (18)]. L'indice de précipitation est la quantité d'eau distillée qu'il faut ajouter à un volume donné de la teinture camphrée pour provoquer un début de précipitation.

On a encore proposé la mesure simultanée de la densité et de l'indice de réfraction [Gillis (18), Weber (64)].

B. — *Méthodes colorimétriques*

En 1936, Castiglioni (7) préconise deux procédés de dosage basés sur la propriété que possède le camphre de donner en présence d'acide sulfurique, une coloration, soit avec le furfurol, soit avec l'aldéhyde benzoïque.

C. — *Méthodes chimiques*

Nous distinguerons deux sortes de méthodes chimiques.

1° Méthodes basées sur la présence d'une fonction cétonique dans la molécule du camphre ;

2° Méthodes diverses.

1° *Méthodes basées sur la présence d'une fonction cétonique :*

Elles ont pour principe la formation de dérivés bien définis et peu solubles dans certaines conditions : oxime, hydrazone et dérivés (2-4 dinitrophénylhydrazone), semi-carbazone.

a) *Oxime.* — L'emploi du chlorhydrate d'hydroxylamine pour doser volumétriquement les aldéhydes et les cétones, est connu depuis fort longtemps ; déjà en 1900, Walther (63) préconisait ce réactif. Les méthodes volumétriques basées sur le même principe pour doser le camphre dans ses teintures, ont été successivement proposées en 1912 par Fuller (17), en 1935, par Bryant et Smith (6), la même année par Vandoni et Desseigne (60), en 1936 par Schulek et Wolstadt (55), en 1937 par Tischenko et Grekhnev (59), et enfin en 1938 par Sabetay (51).

L'oxime résultant de la combinaison du camphre avec le chlorhydrate d'hydroxylamine peut être recueillie et pesée, aussi des méthodes pondérales d'oximation ont-elles été proposées, en particulier par Bougault et Mlle Leroy (5) en 1928, puis par Ruszkowski (49) en 1929.

b) *Hydrazone.* — Le second réactif de la fonction carbonyle utilisé est la phénylhydrazine, en réalité ici son dérivé disubstitué, la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Dans la bibliographie, nous avons trouvé cinq techniques, en 1934 celle de Hampshire et Page (23), en 1936 celle de Janot et Mouton (26), en 1938 celle de Plein et Poe (44), en 1939 le procédé de Gisvold (19) et celui de la Pharmacopée américaine (66).

c) *Semicarbazone.* — La semicarbazone du camphre étant un produit relativement soluble et volatil, nous avons étudié particulièrement sa formation à partir du camphre lui-même, selon le procédé de Tiemann (58).

2° *Méthodes chimiques diverses :*

Le camphre donnant avec le chloral un mélange liquide, cette incompatibilité fut mise à profit en 1907 par Seymour (56) pour doser le camphre dans l'alcool camphré. En 1916, Krauss (32) utilise la propriété du camphre d'absorber de l'iode pour préconiser une méthode de dosage.

Susser (57) a recours à la combinaison que donne le camphre avec le salol pour le déterminer quantitativement dans sa teinture forte. L'étude de celles de ces méthodes : physiques, colorimétriques ou chimiques, qui ont répondu au but poursuivi : simplicité et exactitude, feront l'objet du chapitre suivant.

b) *Elixir parégorique.*

La Teinture d'opium camphrée, appelée encore Teinture d'opium benzoïque ou Elixir parégorique (d'un mot grec qui signifie adoucir, consoler), est aussi un médicament très ancien d'origine suédoise, dont la formule primitive renfermait du miel, de la réglisse, du camphre, de « l'huile » de séné et du sel de tartre. Passant successivement dans les diverses pharmacopées, cette formule a été considérablement modifiée et les propriétés de l'élixir parégorique actuel sont très différentes de celles de la préparation primitive. Introduit en médecine par Le Mort (33 *bis*), professeur de chimie à l'Université de Leyde, au début du XVIII[e] siècle, il devint très populaire et fut inscrit à la Pharmacopée de Londres, en 1721, sous le nom d'*Elixir asthmaticum* et sous la formule suivante :

Opium	1 drachm
Flowers of benjamin *ââ*	
Camphor	2 scruples
Oil of aniseed	1/2 drachm
Sal of tartar	1 ounce
Liquorice root	4 ounces
Honey . ..... *ââ*	
Spirit of wine	2 pounds

Dans l'édition de 1746, le miel, la réglisse et le sel de tartre furent supprimés et la formule prit le nom d'Elixir parégorique. En 1788, la préparation prend de nouveau le nom de teinture d'opium camphrée, où seule la proportion d'essence d'anis change : 3 gr. 88 au lieu de 1 gr. 94. En 1839, la Pharmacopée d'Edimbourg réintègre l'essence d'anis. Vers 1850, trois préparations étaient utilisées sous le nom de Teinture d'opium camphrée : celle de Londres, celle de Dublin et celle d'Edimbourg.

C'est, à quelques différences près, la formule de l'Elixir parégorique inscrit présentement à toutes les Pharmacopées ; les mêmes substances sont utilisées à sa préparation à l'exception des modifications suivantes :

1° Dans la Pharmacopée japonaise (1921), l'essence d'anis est remplacée par l'essence de fenouil ;

2° La Pharmacopée américaine (1936) ajoute de la glycérine.

Certaines Pharmacopées utilisent, pour préparer l'Elixir parégorique, la teinture d'opium ; ce sont celles des nations suivantes : Allemagne (65 *ter*), Belgique (70), Brésil (71), Etats-Unis (66), Grande-Bretagne (68 *bis*), Norvège (80), Suède (83), d'autres emploient l'extrait d'opium : Argentine (69 *bis*), Mexique (79), Portugal (82), Suisse (81), d'autres enfin la poudre d'opium : Chili (72), France (77).

Inscrit en France au Codex de 1837, l'Elixir parégorique y possède la même composition que celle figurant dans la Pharmacopée d'Edimbourg de 1839, il est safrané ammoniacal opiacé et renferme 1,6 % d'opium. En 1866, la Commission du Codex remanie sa formule et revient à celle de Dublin, renonce à l'ammoniaque, supprime le safran et, au lieu d'opium brut, prescrit l'emploi de son extrait aqueux, d'où la formule :

Extrait d'opium	3 gr.
Acide benzoïque	3 gr.
Essence d'Anis	3 gr.
Camphre	2 gr.
Alcool à 60 c.	650

10 grammes de cette préparation renfermaient environ 0,05 d'extrait d'opium, soit 1 % d'opium brut.

Le Codex de 1884 ne modifie en rien cette formule, mais lui accorde ses lettres de naturalisation en rayant dans un erratum la désignation impropre : « selon la Pharmacopée de Dublin ».

Le Codex de 1908 prépare l'Elixir parégorique avec la *poudre* d'opium et lui donne une teneur moitié moindre en opium. La formule est la suivante :

Poudre d'opium	5 gr.
Acide benzoïque	5 gr.
Essence d'Anis	5 gr.
Camphre naturel du Japon	2 gr.
Alcool à 60 c.	985

Le Codex de 1937 reproduit exactement cette formule et donne les caractères ci-après :

« Liquide jaune brun, à odeur anisée, à saveur douceâtre et à réaction acide. Densité (à 15°), 0,9096 à 0,9281. »

C'est un médicament très utilisé, antidiarrhéique par son opium, antispasmodique par son camphre, antiseptique par son acide benzoïque ; il est employé à la dose de 20 à 50 grammes par jour.

Cette préparation n'a pas fait l'objet de nombreux travaux quant au dosage du camphre, nous n'avons trouvé qu'un procédé, c'est celui de Chartier (9), qui ne présente pour nous aucun intérêt, puisqu'il est fondé sur le pouvoir rotatoire du camphre.

II° Huiles camphrées

L'huile camphrée est un médicament très ancien. En 1764, nous trouvons la formule de Manheim, en 1777 c'est l'Huile camphrée de Brunswick, en 1783 c'est l'Huile de Spielmann et l'Huile benzo-

cardique de Wedel, avec quelques variations dans les proportions, la formule est à peu de chose près la suivante :

Camphre	7
Huile d'amande douce	60
Essence de Bergamote	2

On la colorait avec un peu d'orcanette ; cette préparation était jadis célèbre dans les maladies inflammatoires et malignes [d'après Grimaud (21)].

Vers 1837, l'huile camphrée, appelée encore huile camphrée grasse ou oléolé de camphre, se trouve inscrite dans toutes les pharmacopées avec des proportions variables ; la formule la plus fréquente est la suivante :

Huile	4
Camphre	1

La nature de l'huile varie, c'est tantôt l'huile d'olive, tantôt celle de navette ou de lin, Schleret indique un mélange d'une partie de camphre et huit d'huile de Ben que l'on donne intérieurement à la dose de III à VI gouttes.

Les autres huiles ne servent que pour l'usage externe.

Au Codex de 1837, nous trouvons la formule de Raspail :

Camphre	60
Huile d'olive	440

En 1884, l'Huile camphrée, appelée encore Liniment camphré, est au 1/10 et se prépare avec de l'huile d'olive. Les Codex de 1884 et de 1908 n'en modifient pas la formule. Elle est inscrite à toutes les pharmacopées avec quelques variations. Au Codex de 1937, on trouve l'Huile camphrée injectable

(*Oleum camphoratum sterilisatum*), qui se prépare avec de l'huile d'olive neutralisée et stérilisée et le Codex précise l'emploi du camphre dextrogyre du Japon. Il mentionne, d'autre part, que l'on peut remplacer dans cette formule 10 cm³ d'huile par 10 cm³ d'éther, ce qui fournit une huile plus fluide : Huile éthéro-camphrée. Cette dernière préparation se trouve aux Pharmacopées de : Argentine, Belgique, Espagne, Portugal, Russie, Suède, Suisse.

Ces huiles, qui possèdent des propriétés pharmacodynamiques très importantes, sont utilisées en onctions contre les douleurs, en injection hypodermique comme toni-cardiaque dans le collapsus cardiaque, dans les états d'ataxo-adynamie, dans le traitement des œdèmes aigus du poumon, dans la pneumonie, la tuberculose pulmonaire, etc...

Ce médicament, très employé, a fait l'objet de nombreux dosages.

A côté de ces solutions huileuses, nous trouvons au Codex 1937 encore deux autres huiles renfermant du camphre.

1° L'Huile de camomille camphrée, et 2° l'Huile mercurielle.

La première : Huile de camomille camphrée ou *Oleum anthemidis camphoratum*, se préparait autrefois en mélangeant à parties égales de l'huile camphrée et de l'huile de camomille. Elle est inscrite à la Pharmacopée française en 1884 avec la même formule qu'au Codex de 1937 ; une différence pourtant existe dans sa composition : jusqu'en 1908, l'Huile de camomille était préparée avec de l'huile d'olive, le Supplément du Codex de 1908 a substitué à l'huile d'olive l'huile d'œillette.

Cette préparation est employée surtout pour l'usage externe, en onctions ou sur des compresses contre les douleurs. Elle est inscrite à quelques phar-

macopées : Belgique, Grande-Bretagne, Grèce, Mexique, Portugal.

L'Huile mercurielle est une préparation injectable contenant, pour un total de 126 gr., 40 gr. de mercure, 2 gr. de gaïacol cristallisé et 3 gr. de camphre.

Les méthodes de dosage du camphre dans ses solutions huileuses, si l'on fait abstraction des méthodes polarimétriques, se réduisent à deux :

1° Traitement de l'huile, soit par saponification au moyen de la chaux [David (11)], soit par oxydation permanganique (53) ; le camphre est ensuite entraîné à la vapeur d'eau ; on est ainsi ramené au cas déjà envisagé des solutions hydroalcooliques ; le distillat additionné de chlorure de sodium est épuisé à l'éther ; la solution éthérée est évaporée à basse température ; le résidu est desséché et pesé...

On peut encore opérer directement l'entraînement du camphre à la vapeur, en ajoutant de l'alcool vers la fin de l'opération pour plus de certitude ; dans le distillat, le camphre est dosé par oximation et pesée de l'oxime [Bougault et Leroy (5)].

2° Le procédé de beaucoup le plus employé consiste à chauffer la solution huileuse à température suffisante pour que le camphre soit éliminé ; la différence des poids de la prise d'essai avant et après chauffage représente le poids du camphre.

En réalité, pendant le chauffage, l'huile s'oxyde dans une mesure qui varie avec sa nature et avec les conditions de l'expérience ; pour obtenir des résultats satisfaisants, il est indispensable de chauffer en même temps que l'essai une quantité équivalente de l'huile ayant servi à la préparation de la solution huileuse camphrée et servant de témoin. On détermine ainsi indirectement le taux d'oxydation de

l'huile dans l'essai principal, et l'on fait intervenir cette variation pondérale pour calculer la perte due au camphre.

Ce procédé a été très employé, avec ou sans correction d'oxydation, généralement avec de bons résultats [Léonard et Smith (34), Lothian (36), Cowie et Dickson (10), Wallace et Plummer (62), Bougault et Leroy (5), Berman (4)]. Cependant, quelques auteurs préconisent d'opérer sans témoin, en atmosphère de gaz inerte [Poe (45), Overbye et Schœtzow (42), Pharmacopée américaine (66)], ou encore dans le vide [Poe (45)], ou en présence d'antioxydants [Poe (46)].

III° — Liniments camphrés

Les liniments camphrés sont au nombre de trois : le Baume Opodeldoch ou Liniment ammoniacal camphré composé, le Liniment ammoniacal camphré et la Pommade camphrée.

Baume Opodeldoch

Cette préparation camphrée, attribuée à Paracelse, renfermait au début du galbanum, de l'ammoniaque, du bdellium, de la litharge, de « l'opodeldoch », de l'huile de lin, des cires, de l'huile de laurier ; on incorporait à ce mélange les nombreuses poudres en vogue à cette époque pour lui donner de la couleur et de l'odeur ; sa consistance primitive était plastique. Ultérieurement, le nom Opodeldoch fut donné à un liniment liquide à base de savon qui devint officiel au XVIII[e] siècle. Puis une autre préparation connue sous le nom d'Opodeldoch de Steer ou Steers, était composée du liniment pré-

cédent additionné d'ammoniaque. La formule varia dans les formulaires des différents pays, tant par le nombre des composants que, par le *modus faciendi*. Inscrit à la Pharmacopée parisienne de 1732 et dans les suivantes, ainsi qu'à la première Pharmacopée française en 1818, il se trouve encore à celle de 1937 avec quelques modifications quant à la nature et à la quantité des substances qui y figurent.

Ce médicament, autrefois très utilisé comme antirhumatismal, est encore employé de nos jours. Schulek et Wolstadt (55) ont appliqué au Baume Opodeldoch leur technique d'oximation volumétrique, après traitement convenable.

Liniment ammoniacal camphré

Cette préparation figure dans quelques formulaires et fut inscrite au Codex en 1884 où elle était encore appelée Liniment volatil camphré.

Huile camphrée	90
Ammoniaque	10

Cette formule est encore celle qu'on trouve au Codex de 1937 (ammoniaque ordinaire). Liquide blanc opalescent à odeur fortement ammoniacale. Cette préparation est employée pour l'usage externe contre les névralgies et les douleurs musculaires.

Nous n'avons pas trouvé dans la bibliographie de méthode de dosage du camphre dans le Liniment ammoniacal camphré.

Pommade camphrée

Au XVIII[e] siècle, le mot « pommade » servait à désigner des préparations à base de corps gras et d'une

odeur agréable, spécialement destinées aux usages de la toilette. L'axonge, la cire, le blanc de baleine étaient leurs principaux constituants ; dans la composition de quelques-unes, il entrait des pommes de reinettes (d'où le nom de « pommade ») qui furent supprimées ultérieurement, mais le nom est resté.

En 1783, nous trouvons la formule de Spielman intitulée onguent contre les engelures, constituée de graisses de bœuf ou de chat sauvage, d'axonge, de suif de cerf, d'huile de laurier, de cire et de camphre. En 1858, apparaît la formule de Raspail et de Taddei.

Camphre	28
Axonge	283

préparation très employée contre les excoriations, les plaies atones et les douleurs.

Au Codex de 1937, la Pommade camphrée : *Pomatum cum camphora* est formulée comme à l'édition de 1884 ; seules les proportions de camphre changent, 20 %, au lieu de 30 pour 130.

La Pommade camphrée, masse blanche onctueuse et à odeur de camphre, est employée pour l'usage externe contre les douleurs rhumatismales, les plaies atones, l'impétigo.

Cette préparation est inscrite à quelques Pharmacopées : Argentine, Belgique, Brésil, Chili, Grèce, Japon, Norvège, Roumanie, Suède, Russie, Suisse.

Là encore, nous n'avons pas trouvé de méthode de dosage dans la bibliographie.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CRITIQUE DES MÉTHODES DE DOSAGE DU CAMPHRE DANS SES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES

CHAPITRE PREMIER

TEINTURES DE CAMPHRE

(Forte et Faible)

Ces méthodes seront ici divisées en trois groupes qui, en raison de leur importance relative pour le but que nous poursuivons, seront étudiées dans l'ordre suivant :

A) Méthodes chimiques,
B) » physiques,
C) » colorimétriques.

A. — Méthodes chimiques

I. — *Méthodes volumétriques*

Oximation. — L'emploi du chlorhydrate d'hydroxylamine pour le dosage volumétrique des aldéhydes et des cétones est connu depuis fort long-

temps. La méthode consiste à faire agir sur le camphre une solution de titre connu de chlorhydrate d'hydroxylamine employée en excès et à déterminer par double titrage, la quantité de réactif non combiné. La réaction est la suivante :

$$\underset{152}{C_{10}H_{16}O} + \underset{}{H_2=NOH, ClH} = \underset{167}{C_{10}H_{16}=NOH} + \underset{36,5}{ClH} + \underset{18}{OH_2}$$
$$\qquad\qquad\quad 69,5$$

Dans le cas particulier du camphre, la réaction est lente et se trouve limitée par un équilibre. Il est donc nécessaire de neutraliser l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction. Le choix du corps servant à neutraliser cet acide, et les techniques suivies permettent de différencier les méthodes proposées.

Parmi les méthodes utilisant pour alcaliniser le milieu du bicarbonate ou du carbonate neutre de sodium et deux indicateurs colorés, la phtaléine et l'hélianthine pour le titrage du chlorhydrate d'hydroxylamine non consommé, nous avons étudié l'une des plus connues, celle de Fuller (17).

Technique : Réactif d'oximation :

Chlorhydrate d'hydroxylamine ..	26 gr.
Eau	30 cm³
Alcool absolu	125 cm³

Dans une fiole conique de 100 cm³, on mesure 25 cm³ de teinture, on ajoute 2 gr. de bicarbonate de sodium, puis à la pipette 35 cm³ de réactif. On fait bouillir à reflux pendant deux heures, refroidit à 25° et ajoute 6 cm³ d'acide chlorhydrique. Le tout est versé dans un flacon jaugé de 500 cm³ ; on lave la fiole avec de l'eau et complète à 500 cm³. On filtre et prélève 50 cm³ du filtrat que l'on traite de la façon suivante :

On ajoute une solution de méthylorange et l'on

neutralise exactement l'acide minéral par une solution alcaline normale, on ajoute alors la phtaléine et l'on dose le chlorhydrate d'hydroxylamine qui n'a pas réagi avec une solution décinormale de soude.

D'autre part, on opère de même en employant 25 cm³ d'alcool au lieu de teinture camphrée. La différence entre les consommations respectives de l'essai et du témoin en soude normale, correspond à l'hydroxylamine combinée au camphre, et

$$1\ cm^3\ de\ NaOH\ \frac{N}{10} = 0{,}015{\overline{0}}9\ de\ camphre$$

Substances utilisées :

Alcool camphré	25 cm³, soit 2,112 de camphre.
Bicarbonate de sodium	2 gr.
Réactif au chlorhydrate d'hydroxylamine	35 cm³.
Soude	N/10.
Soude	N.

Nous avons opéré avec une teinture de camphre forte préparée selon le Codex. La pureté du camphre était conforme également aux exigences de la Pharmacopée.

Deux échantillons de teintures ont été préparés, l'un avec du camphre droit, l'autre avec du camphre synthétique.

Matériel employé :

Fiole conique de 100 cm³. Réfrigérant. Bain-marie. Flacon jaugé de 500 cm³. Burette graduée au 1/20.

Résultats :

a) *Camphre naturel :* d'après le protocole expérimental précédent, compte tenu des dilutions, il entre en réaction le 1/10 de la prise d'essai, soit 2 cm³ 5 de teinture qui correspondent à 0 gr., 2112 de camphre.

	I	II	III
Cm³ de soude N/10 utilisés :			
1) pour le titrage du témoin	58,15	58,15	58,15
2) pour le titrage de la teinture	45,1	45,05	45,15
Camphre trouvé	0,1969	0,1977	0,1962
Erreur absolue	—0,0143	—0,0135	—0,0150
Erreur %	—6,8	—6,4	—7,1
Erreur moyenne % (—6,8 ±0,4)			

b) *Camphre synthétique :*

	I	II	III
Cm³ de soude N/10 utilisés pour le titrage de la teinture (1)..	45,35	45,25	45,20
Camphre trouvé	0,1932	0,1947	0,1954
Erreur absolue	—0,0180	—0,0165	—0,0158
Erreur %	—8,5	—7,8	—7,5
Erreur moyenne % (—7,9 ±0,6)			

Conclusion. — Ces résultats sont d'une régularité remarquable, puisque la plus grande différence relative d'un résultat avec la moyenne est inférieure dans le premier cas (camphre naturel) à 0,4 %, dans le second (camphre synthétique) à 0,6 % ; mais dans les deux cas, les différents dosages comportent des erreurs systématiques par défaut : en moyenne 6,8 % pour le camphre naturel, 7,9 % pour le produit synthétique.

(1) Même témoin que pour le tableau précédent.

Méthode Schulek et Wolstadt (55)

Schulek et Wolstadt, étudiant la méthode de Fuller, ont constaté qu'elle comportait une erreur systématique par défaut de 12 à 14 % ; ils ont proposé une technique modifiée qui, d'après eux, donnerait des résultats sensiblement exacts (erreur relative inférieure à 1,5 %). Nous n'avons pas pu retrouver ces résultats favorables, en suivant leurs indications.

Technique. — Réactif. — On dissout 2 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 cm^3 d'eau et ajoute à la solution 50 cm^3 d'alcool à 96°. Le réactif peut être conservé assez longtemps, sans altération, en flacon bien bouché et à l'obscurité.

Dans un ballon de 100 cm^3 muni d'un réfrigérant à reflux rodé, on met une quantité de teinture équivalente à 0 gr. 2 de camphre, 10 cm^3 de réactif ci-dessus, puis environ 0 gr. 15 de bicarbonate de sodium, enfin 1 goutte d'une solution à 1 % de bleu de bromophénol. Pour éviter les retards à l'ébullition et les soubresauts qui peuvent en résulter, il est bon de placer dans le ballon une perle de verre. On chauffe à l'ébullition le ballon surmonté de son réfrigérant dont le rodage est humidifié d'une goutte d'eau pour assurer l'étanchéité.

On maintient une petite flamme de bec Bunsen quatre heures durant (éviter une ébullition vive). La couleur bleue primitive du mélange réagissant évolue avec les progrès de la réaction ; elle est remplacée peu à peu par une teinte verte et ultérieurement par une teinte jaune. Quand le liquide est devenu jaune, on fait tomber goutte à goutte, à travers le réfrigérant, une quantité suffisante de

soude alcoolique (2 cm³ de lessive de soude à 10 % plus 8 cm³ d'alcool à 96 °) jusqu'à ce que la teinte jaune du mélange retourne au vert. Cette addition sera répétée plusieurs fois au besoin.

Après quatre heures de chauffage, le liquide a pris une teinte vert jaunâtre. La solution refroidie est alors acidifiée avec 1 à 2 gouttes d'acide chlorhydrique à 10 %, puis exactement neutralisée avec de la soude non carbonatée (indicateur : bleu de bromophénol).

Cette neutralisation faite, on prélève 10 cm³ de réactif à l'hydroxylamine, on ajoute I goutte de bleu de bromophénol et on amène à la même teinte ; cet essai témoin sert à établir le titre de la solution d'hydroxylamine. Puis, les deux solutions reçoivent chacune 0,10 gr. de phtaléine, du phénol et II à III gouttes de solution de tropéoline à 0,1 % ; elles sont titrées à la soude décinormale jusqu'à teinte rose persistante. De la différence relevée entre les deux dosages, on peut déduire la teneur en camphre. 1 cm³ de lessive de soude N/10 = 0,0152 gr. de camphre.

La méthode n'est pas applicable en présence de salol, d'acides ou de bases faibles.

Substances utilisées :

Teinture de camphre forte..	2 cm³ 4, soit 0,2028 de camphre.
Réactif à l'hydroxylamine ..	10 cm³.
Bicarbonate de sodium	0 gr. 07.
Solution de bleu de bromophénol à 1 %.....	I goutte.
Solution de NaOH N/10	
Solution de ClH à 10 %....	II gouttes.
Solution alcoolique de NaOH	soude à 10 % : 2 cm³. alcool à 96 c. : 8 cm³.

Matériel : Ballon de 100 cm³. Réfrigérant. Bain-marie.

Remarque : Les auteurs indiquent eux-mêmes qu'il faut éviter un excès de bicarbonate ; avec la dose préconisée par eux (0,15 gr.), les résultats obtenus étaient beaucoup trop faibles, l'erreur était de l'ordre de 15 à 20 %, en employant seulement 0,07 de bicarbonate, les valeurs obtenues se sont améliorées, c'est ainsi qu'on a trouvé les résultats ci-après :

Résultats :

a) *Camphre naturel* :

	I	II	III
Soude N/10 utilisée :			
1) pour le titrage du témoin	47,2	47,2	47,2
2) pour le titrage de la teinture	35,1	35,0	35,3
Camphre (théorie)	0,2028	0,2028	0,2028
Camphre trouvé	0,1839	0,1854	0,1809
Erreur absolue	—0,0189	—0,0174	—0,0219
Erreur %	—9,3	—8,6	—10,8

Erreur moyenne % (—9,6 ±1,2)

b) *Teinture de camphre synthétique* :

	I	II	III
Soude N/10 utilisée pour le titrage de la teinture (1)	35,2	35,1	35,4
Camphre (théorie)	0,2028	0,2028	0,2028
Camphre trouvé	0,1824	0,1839	0,1794
Erreur absolue	—0,0204	—0,0189	—0,0234
Erreur %	—10,1	—9,3	—11,5

Erreur moyenne % (—10,3 ±1,2)

(1) Même témoin que pour le tableau précédent.

Nous avons appliqué également cette méthode à la teinture faible préparée selon le Codex, prise d'essai 8 cm³ 8 = 0,2002 de camphre.

c) *Eau-de-vie camphrée (camphre naturel)* :

	I	II	III
Soude N/10 utilisée :			
1) pour le titrage du témoin	47,6	47,6	47,6
2) pour le titrage de l'essai	35,6	35,7	35,7
Camphre trouvé	0,1824	0,1809	0,1809
Erreur absolue	—0,0178	—0,0193	—0,0193
Erreur %	—8,9	—9,6	—9,6

Erreur moyenne % (—9,4 ±0,5)

d) *Eau-de-vie camphrée (camphre synthétique)* :

	I	II	III
Soude N/10 utilisée :			
1) pour le titrage du témoin	47,6	47,6	47,6
2) pour le titrage de l'essai	35,7	35,8	35,9
Camphre trouvé	0,1809	0,1794	0,1778
Erreur absolue	—0,0193	—0,0208	—0,0240
Erreur %	—9,6	—10,4	—11,2

Erreur moyenne % (—10,4 ±0,8)

Conclusions. — Les résultats que nous avons obtenus en appliquant la technique de Schulek et Wolstadt sont presque semblables à ceux fournis par la technique de Fuller ; leur régularité est du même ordre de grandeur, la plus grande différence relative d'un résultat avec la moyenne étant inférieure à 1,2 %, l'erreur systématique par défaut est également comparable, quoique légèrement plus grande, aux environs de 10 %.

Malgré de nombreux essais, nous n'avons pu améliorer ces résultats ; peut-être quelque détail opératoire nous a-t-il échappé ou n'a pas été suffisamment précisé par les auteurs.

Méthode de Bryant et Smith (6)

Bryant et Smith ont préconisé la pyridine comme agent de neutralisation ; l'acide chlorhydrique libéré est titré directement en solution alcoolique en présence de bleu de bromophénol. Cette méthode aurait l'avantage d'éliminer les pertes en hydroxylamine par décomposition spontanée et éviterait la nécessité d'un dosage à blanc.

Elle présente, par contre, des inconvénients : dans le cas du camphre, un chauffage de 5 heures en tube scellé à 100° est nécessaire. D'autre part, le virage progressif du vert au bleu indigo est très difficile à observer à cause de l'effet tampon de la pyridine, en présence de quantités d'eau importantes, l'ionisation de la pyridine s'accroît suffisamment pour rendre le titrage impossible.

Nous n'avons pu contrôler cette méthode faute de pyridine, nous ne pensons d'ailleurs pas qu'elle soit recommandable pour le but que nous poursuivons, étant données les difficultés de son exécution.

Méthode de Vandoni et Desseigne (60)

Vandoni et Desseigne ont étudié l'influence sur la réaction d'oximation de divers facteurs : nature de l'agent de neutralisation (carbonate neutre de sodium, carbonate de calcium, soude alcoolique, proportions des réactifs, durée de l'opération).

Ils recommandent d'employer comme neutralisant, soit le carbonate neutre de sodium sec, soit de préférence, le carbonate de calcium précipité ; la soude alcoolique peut également être utilisée,

mais elle est moins avantageuse, le taux d'hydroxylamine détruite par décomposition spontanée pendant le chauffage variant à la fois avec la concentration en chlorhydrate et avec la concentration en alcali.

Pour les petites quantités de camphre (de l'ordre de 0,1 gr.), les auteurs proposent une technique n'utilisant qu'une seule solution titrée.

Technique I
(quantité de camphre : 1 à 2 gr.)

Réactif d'oximation : Solution d'hydroxylamine 2 N.

On dissout 14 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine pur dans 18 cm³ d'eau et on dilue à 100 cm³ avec de l'alcool éthylique à 95°.

Ces titrages sont effectués avec des solutions aqueuses normales d'acide chlorhydrique et de soude, les virages étant observés par comparaison avec une teinte de référence.

Réactifs indicateurs : Solution alcoolique de bleu de bromophénol à 1 %.

Teinte de référence : La teinte de référence est obtenue en dissolvant, dans un ballon de 100 cm³, 7 gr. (0,1 mol.) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 25 cm³ d'eau, et en ajoutant 40 cm³ d'alcool à 95° et 0,2 cm³ de réactif indicateur. On amène à neutralité (teinte verte) avec 0,3 cm³ de soude normale. La solution se conserve sans altération.

Mode opératoire : Dans un ballon de 100 cm³ à col rodé, on mesure à la pipette 50 cm³ de la solu-

tion 2 N d'hydroxylamine (0,1 mol.) 0,2 cm³ d'indicateur et on amène à la teinte de référence. On ajoute alors 1 gr. de carbonate de sodium sec ou, mieux, de carbonate de calcium pur précipité, exactement pesé et une quantité de teinture contenant 1 à 2 gr. de camphre. On porte à douce ébullition à reflux, au bain-marie, pendant 1 heure, puis on laisse refroidir jusqu'à 30° environ. A la fin de l'ébullition, la solution doit être encore alcaline au bleu de bromophénol (teinte bleue). On introduit alors avec la burette la solution normale d'acide chlorhydrique jusqu'à teinte jaune persistante. Après s'être assuré que le carbonate est entièrement dissous, on titre en retour avec la solution normale de soude.

Essai à blanc ou facteur de correction : Le chlorhydrate d'hydroxylamine se décomposant lentement en solution hydroalcoolique à l'ébullition, en présence de carbonate de sodium ou de calcium, il est nécessaire de faire un essai à blanc ou d'introduire un facteur de correction. Dans les conditions de la technique ci-dessus décrite, il faut retrancher 0,0003 du nombre de molécules obtenues par titrage, que l'on utilise le carbonate de sodium ou celui de calcium comme neutralisant.

Nous avons toujours opéré par comparaison avec un essai à blanc ; les auteurs fixent l'erreur moyenne à 1,8 % par défaut.

Résultats : Des essais préliminaires ne nous ayant pas fourni les résultats escomptés, nous avons soumis la méthode à un contrôle systématique en l'appliquant à des quantités variables de camphre en solution alcoolique. Les résultats furent les suivants :

Camphre introduit —	Camphre trouvé —	Erreur relative % (par défaut)
0,1679	0,1657	1,31
0,3388	0,2250	33,5
0,4199	0,3542	15,7
0,4199	0,3846	8,4
0,8470	0,7813	7,7
0,8470	0,7539	10,9
1,0149	0,8968	11,6
1,0149	0,8998	11,3
1,2669	1,0716	15,4
1,2669	1,0701	15,5
1,4348	1,2418	13,4
1,4348	1,2479	13,0
1,6940	1,4835	12,4
1,6940	1,5261	9,9

Conclusion : La macro technique de Vandoni et Desseigne nous a fourni des résultats moins réguliers que les précédentes. Pour des quantités de camphre comprises entre 1 et 2 grammes comme le prescrivent les auteurs, les erreurs relatives par défaut s'échelonnent entre 9,9 % et 15,5 %, avec une moyenne se situant à 12,9 % ±3 %.

Technique II

(quantité de camphre : de l'ordre de 0,1 gr.)

Réactif oximant : Solution d'hydroxylamine 0,5 N.

3,5 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine sont dissous dans 3,5 cm³ d'eau ; on complète à 100 cm³ avec de l'alcool à 95°.

Mode opératoire : 25 cm³ de solution d'hydroxylamine 0,5 N additionnés de 0,1 cm³ d'indicateur, de camphre en solution alcoolique (0,075 à

0,1 gr. de camphre) et de carbonate de sodium (0,1 gr.) sont traités à l'ébullition à reflux pendant une heure comme dans la technique précédente.

A cette dilution, le carbonate se dissout entièrement au cours de l'ébullition. On peut donc, après refroidissement complet, faire le titrage direct avec de l'acide chlorhydrique décinormal.

On fait un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Résultats :

Camphre introduit —	Camphre trouvé —	Erreur relative % (par défaut)
0,0910	0,0880	3,3
0,1138	0,1018	10,5
0,1365	0,1201	12,0
0,1365	0,1155	15,4

Conclusion : La semi-micro technique a donné des résultats comparables à ceux fournis par la macro-technique. Le déficit relatif variable se trouve le plus souvent aux environs de 12 % (moyenne des trois derniers dosages : 12,6 % ±2,8 %). Le premier dosage est aberrant, pour une raison que nous n'avons pu déceler.

Nous n'avons pas étudié la technique comportant l'emploi de soude alcoolique comme neutralisant, étant donné qu'elle ne présente que des inconvénients.

Méthode de Sabetay (51)

Sabetay a repris récemment, pour le dosage des corps à carbonyles réfractaires à l'oximation (cas du

camphre), la technique de Vandoni et Desseigne avec de légères modifications. Il propose le réactif suivant susceptible de convenir pour tous les dosages volumétriques par oximation.

Réactif oximant : On dissout 5 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 9 cm^3 d'eau chaude. On ajoute 2 cm^3 de réactif indicateur et complète à 100 cm^3 au moyen d'alcool à 90°.

Réactif indicateur : On écrase au mortier 0,1 gr. de bromophénol avec 3 cm^3 de soude 0,05 N et complète à 25 cm^3 avec de l'eau distillée. On peut aussi employer l'hélianthine.

Teinte de référence : A 25 cm^3 de réactif oximant, on ajoute I ou II gouttes de potasse 0,5 N.

Technique : Dans une fiole de 150 cm^3, on pèse exactement 1 gr. de carbonate de calcium léger, de 0,5 à 5 gr. de corps carbonylé (nous avons mesuré à la pipette 10 cm^3 de teinture de camphre forte) et on introduit avec une pipette 25 cm^3 de mélange oximant. On établit dans les mêmes conditions un témoin. On fait bouillir à reflux au bain-marie pendant une heure, on laisse refroidir jusqu'à 30° environ. En fin de réaction, la solution doit être encore alcaline au bleu de bromophénol (teinte bleue). On introduit dans l'essai et dans le témoin 25 cm^3 d'acide chlorhydrique normal (mesurés à la pipette), en ayant soin d'attaquer tout le carbonate de calcium. On titre sans plus tarder en retour avec de la potasse N/2 en faisant bien attention au virage et, de préférence, en effectuant la comparaison avec une teinte de référence.

Substances utilisées :

Teinture de camphre	10 cm³, soit 0,845 de camphre.
Carbonate de calcium	1 gr.
Mélange oximant	25 cm³.
Potasse	0,5 N.

Acide chlorhydrique normal.

Résultats : Les résultats obtenus lors d'essais préliminaires étant irréguliers, nous avons terminé le dosage dans la méthode de Sabetay comme dans celle de Vandoni et Desseigne et trouvé des résultats analogues.

Méthodes volumétriques d'oximation
(Conclusions d'ensemble)

Aucune des techniques volumétriques d'oximation que nous avons essayées ne nous a donné de résultats satisfaisants ; toutefois, celles de Fuller d'une part, de Schulek et Wolstadt d'autre part, ont présenté une fidélité satisfaisante, avec un déficit relatif systématique assez important, environ 7 % dans le premier cas, environ 10 % dans le second.

On pourrait utiliser ces deux méthodes en introduisant un facteur de correction convenable ou en opérant par comparaison avec une solution alcoolique de camphre de titre connu, voisin de celui de l'essai.

Il semble préférable de chercher à améliorer les résultats, ce que nous n'avons pu obtenir malgré tous les essais que nous avons effectués dans ce but.

II. — *Méthodes pondérales*

M. Bougault et Mlle Leroy (5) ont étudié et mis au point une technique pondérale de détermination du camphre par oximation qui a été adoptée au Codex 1937 tant pour l'essai du camphre lui-même que pour le contrôle de la nature de ce produit dans la teinture de camphre forte.

Le principe du dosage est le suivant : la camphoroxime obtenue en tube scellé et débarrassée d'impuretés éventuelles (bornéol, camphènes) en milieu alcalin, est extraite à l'éther en milieu acide. La solution éthérée et lavée est évaporée, le résidu est pesé.

La technique est la suivante : On verse 6 cm^3 de teinture forte dans un tube à essais d'une capacité de 45 cm^3 environ, puis une solution de 1 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 5 cm^3 d'eau et 2 cm^3 de lessive de soude. On scelle le tube et on le chauffe deux heures au bain-marie bouillant. Après refroidissement, on transvase intégralement le contenu dans une ampoule à décantation en entraînant les dernières portions de liquide avec 2 à 3 cm^3 de lessive de soude au dixième, on ajoute dans l'ampoule 20 cm^3 d'eau, puis 3 cm^3 de lessive de soude. Le liquide obtenu doit être limpide ou seulement opalescent. Un précipité persistant indiquerait la présence de bornéol ou de camphène. Dans ce cas, il faut filtrer et laver le filtre avec de la lessive de soude diluée au vingtième. On neutralise le liquide avec l'acide chlorhydrique jusqu'à très faible acidité à l'hélianthine ; on revient à une faible alcalinité par addition de carbonate de sodium. On ajoute alors 20 cm^3 d'éther pour dissoudre la cam-

phoroxime précipitée. L'éther est lavé par décantation avec 5 cm³ d'eau, puis transvasé dans une capsule tarée de 7 cm. de diamètre. On épuise à nouveau le liquide aqueux à deux reprises, chaque fois avec 10 cm³ d'éther que l'on réunit au premier dans la capsule tarée après lavage avec 5 cm³ d'eau. On laisse évaporer l'éther à l'air libre, on place ensuite la capsule dans un dessiccateur garni de chlorure de calcium, pendant 12 heures.

On pèse, on augmente le poids trouvé de 4 % pour compenser les pertes par évaporation de la camphoroxime. Soit, C le poids corrigé de la camphoroxime, P le pourcentage de camphre cherché (152 et 167 étant les poids moléculaires respectifs du camphre et de la camphoroxime).

$$P = \frac{C \times 152}{167} \times 200$$

La camphoroxime obtenue ne doit pas fondre au-desous de 114°.

Substances employées :

Chlorhydrate d'hydroxylamine	1 gr.
Lessive de soude	2 cm³.
Eau	3 cm³.
Teinture de camphre	6 cm³ = 0.507 de camphre.
Lessive de soude au 1/10.	
Acide chlorhydrique.	
Ether.	

Matériel : Tube à essais en verre dur de 45 cm³ environ. Ampoule à décantation 150 cm³. Capsule de porcelaine de 7 cm. de diamètre. Dessiccateur à chlorure de calcium.

Résultats :

Teinture de Camphre forte : Camphre naturel.

6 cm³ = 0,587 de camphre.

	I	II	III
Camphoroxime, poids trouvé ..	0,5180	0,5220	0,5195
— poids corrigé...	0,5387	0,5429	0,5403
Pourcentage de camphre	98,1	98,8	98,4
Erreur %	—1,9	—1,2	—1,6

Err^r moyenne % (—1,690 ±0,4)

Teinture de Camphre forte : Camphre synthétique.

Camphoroxime, poids trouvé ...	0,5170	0,5167	0,5140
— poids corrigé...	0,5377	0,5374	0,5346
Pourcentage de camphre	97,9	97,8	97,3
Erreur %	—2,1	—2,2	—2,7

Erreur moyenne % (—2,3 ±0,4)

Teinture de Camphre faible : Camphre naturel.

22 cm³ = 0,5005 de camphre

Camphoroxime, poids trouvé ..	0,5164	0,5170	0,5120
— poids corrigé...	0,5371	0,5377	0,5366
Pourcentage de camphre	97,8	97,9	97,7
Erreur %	—2,2	—2,1	—2,3

Erreur moyenne % (—2,2 ±0,1)

Teinture de Camphre faible : Camphre synthétique.

Camphoroxime, poids trouvé ..	0,5150	0,5142	0,5130
— poids corrigé...	0,5356	0,5348	0,5335
Pourcentage de camphre	97,5	97,4	97,1
Erreur %	—2,5	—2,6	—2,9

Erreur moyenne % (—2,7 ±0,2)

Conclusion : La méthode d'oximation pondérale fournit des résultats extrêmement réguliers, puisque la plus grande différence relative entre un résultat et la moyenne oscille entre 0,1 % et 0,4 %.

L'erreur systématique par défaut que nous avons constatée, d'ailleurs faible, peut être due aux conditions de l'évaporation qu'il est difficile de définir avec précision, surtout en ce qui concerne le séjour à l'air libre. Par contre, la méthode présente l'inconvénient d'exiger un chauffage en tube scellé,

aussi, avons-nous essayé la technique de Ruszkowski qui n'en comporte pas.

Méthode de Ruszkowski (49)

Technique : Dans une fiole conique surmontée d'un réfrigérant à reflux, on fait bouillir au bain-marie pendant 3 heures un mélange de 10 gr. d'alcool camphré avec le réactif suivant : 1 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine, 2 gr. de soude dissous dans 30 cm³ d'eau distillée. Après refroidissement, on neutralise par de l'acide sulfurique dilué en présence de phtaléine. Le liquide est alors épuisé avec 30 cm³ d'éther employé en trois fois. La solution éthérée de camphoroxime séchée sur le sulfate de sodium est ensuite placée dans une fiole tarée. On distille la plus grande partie de l'éther, l'éther restant est évaporé à l'air à la température ordinaire jusqu'à ce qu'on obtienne une masse cristalline que l'on sèche dans un dessiccateur et que l'on pèse.

Substances employées :

Alcool camphré ..... 10 gr., soit 1 gr. de camphre.
Chlorhydr. d'hydroxylamine 1 gr.
Soude ..... 2 gr.
Acide sulfurique dilué.
Ether.

Matériel : Fiole conique de 200 cm³. Réfrigérant à reflux. Ampoule à décantation.

Résultats :

Teinture de Camphre forte : Camphre naturel.

	I	II	III
Camphoroxime, poids trouvé :			
a) 6 heures d'exsiccateur...	1,1436	1,1709	1,1613
b) 12 heures d'exsiccateur...	1,1324	1,1604	1,1490
Camphre (théorie)	1,0991	1,0990	1,1011
Camphre (trouvé) :			
6 heures d'exsiccateur.....	1,0407	1,0655	1,0568
12 heures d'exsiccateur.....	1,0305	1,0560	1,0456

Erreur % (par défaut) :	I	II	III
6 heures d'exsiccateur.....	5,3	3,0	4,0
12 heures d'exsiccateur.....	6,2	3,9	5,0

Conclusions : La méthode de Ruszkowski fournit des résultats du même ordre que ceux de la méthode Bougault et Leroy.

Après 6 h. d'exsiccateur, le déficit relatif moyen est de ..... 4,1 % ± 1,2 %

Après 12 h. d'exsiccateur, le déficit est de 5 % ± 1,2 %

Dans la méthode Bougault et Leroy, nous avons trouvé un déficit relatif moyen de 4 + 2,2 = 6,2 % (en tenant compte de la correction de 4 % introduite par les auteurs).

La méthode de Ruszkowski serait donc à préférer, car elle ne comporte pas l'emploi de tube scellé.

Méthodes basées sur la formation de la Semi-Carbazone du Camphre

Nous avons étudié particulièrement la formation de la semi-carbazone d'après la méthode de Tiemann (58).

La réaction fondamentale est la suivante :

$$\underset{152}{C_{10}H_{16}O} + \underset{75}{H_2N{-}NH{-}CONH_2} = \underset{209}{C_{10}H_{16}=N{-}NH{-}CO{-}NH_2} + \underset{18}{OH_2}$$

Technique : On dissout 12 gr. de chlorhydrate de semicarbazide et 15 gr. d'acétate de sodium dans 20 cm³ d'eau, et on mélange cette solution avec une solution de 15 gr. de camphre dans 20 cm³ d'acide acétique cristallisable. S'il devait se produire un louche, on le ferait disparaître en chauffant légèrement ou en ajoutant quelques gouttes d'acide acétique cristallisable. La semicarbazone est précipitée par l'eau. On porte à la glacière, on décante le li-

quide jaunâtre surnageant, on laisse cristalliser, les cristaux formés sont essorés et lavés à l'alcool refroidi, mis à l'étuve et pesés. P.F. : 236-238°.

Substances utilisées :

Chlorhydr. de semicarbazide	12 gr. (1/10 mol.).
Camphre	15 gr. (1/10 mol.).
Acide acétique	20 cc.
Acétate de sodium	15 gr.

Résultats :

	I	II	III
Semicarbazone :			
poids théorique	20,90	20,90	20,90
poids trouvé	6,170	6,192	6,224
Rendement . . . . . (en %)	29,5	29,6	29,8

Conclusion : Les résultats obtenus sont très réguliers, mais le déficit systématique est énorme et dû probablement au fait que l'on a pris des proportions équimoléculaires de camphre et de chlorhydrate de semicarbazide. Un excès de ce dernier améliorerait le rendement, cependant, cette méthode ne saurait être recommandée pour le dosage du camphre.

Méthodes basées sur la Formation de 2-4 Dinitrophénylhydrazone du camphre

Un troisième réactif de la fonction carbonyle, la 2-4 dinitrophénylhydrazine fut utilisé pour le dosage du camphre par différents auteurs : Plein et Poe (44), Hampshire et Page (23), Janot et Mouton (26) et, plus récemment, O. Gisvold (19).

La Pharmacopée américaine (66) a adopté ce réactif pour le dosage du camphre dans sa teinture,

Ces diverses techniques ne diffèrent que par des détails. Nous avons étudié uniquement celles de Janot et Mouton et de Gisvold.

Méthode de Janot et Mouton (26)

Janot et Mouton, reprenant la technique de Hampshire et Page, apportent quelques modifications :

1° Le rendement en 2-4 dinitrophénylhydrazone devant augmenter lorsque le titre alcoolique du milieu où s'effectue la précipitation diminue, ils fixent ce titre au degré le plus bas possible, compatible avec les conditions du dosage.

2° Pour entraîner le précipité resté dans la fiole à précipitation après décantation sur filtre, ils utilisent non pas de l'eau distillée, mais le filtrat déjà obtenu.

3° Ils réduisent le titre de leur réactif à 1 gr. 25 au lieu de 1 gr. 50 de 2-4 dinitrophénylhydrazine pour 100 cm³, pour éviter la cristallisation du réactif à la température ordinaire de 15-18°.

Réaction fondamentale :

$$\underset{152}{C_{10}H_{16}O} + \underset{198}{H_2N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2} = C_{10}H_{16}{=}N{-}NH{-}\underset{332}{C_6H_3(NO_2)_2}$$

Réactif : On dissout 1 gr. 25 de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans un mélange de 10 cm³ d'eau et de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré officinal (D = 1,83). On complète ensuite à 100 cm³ avec de l'eau fraîchement distillée et l'on filtre. Il faut employer un réactif récent.

Mode opératoire : 2 cm³ d'alcool camphré sont dilués avec 13 cm³ d'alcool à 90° dans une fiole conique de 250 cm³. On ajoute lentement 85 cm³ de réactif en agitant. On porte au bain-marie et on chauffe au réfrigérant à reflux pendant 4 heures, on laisse refroidir, dilue à 200 cm³ avec de l'acide sulfurique à 2 % (en volume), et laisse au repos 24 heures à l'abri de la lumière. Le précipité est recueilli sur un creuset filtre 10 G 4 de Schott. On entraîne le précipité restant, s'il y a lieu, avec deux fois 10 cm³ du filtrat, puis on lave la fiole et le précipité avec 6 fois 10 cm³ d'eau en opérant les additions après passage complet de chaque fraction. On porte le creuset à l'étuve à 80° pendant une heure, on laisse refroidir dans un dessiccateur et l'on pèse.

1 gramme de 2-4 dinitrophénylhydrazone correspond à 0 gr. 458 de camphre. On opère de même pour l'eau-de-vie camphrée.

Substances employées :

Alcool camphré	2 cm³, soit 0,169 de camphre.
Alcool à 90°	13 cm³.
Réactif	85 cm³.
Acide sulfurique à 2 % (en volume)	200 cm³.
Eau distillée.	

Matériel : Creuset filtre 10 G 4 de Schott. Fiole conique de 200 cm³. Ballon à fond plat de 250 cm³.

Résultats :

	I	II	III
Hydrazone trouvée	0,3580	0,3561	0,3560
Camphre trouvé	0,1640	0,1631	0,1630
Erreur absolue	0,0050	0,0059	0,0060
Erreur %	—3,0	—3,5	—3,6

Erreur moyenne % (—3,4 ±0,4)

Conclusion : Cette technique de dosage ne présente pas de difficultés et sa régularité est excellente : l'écart relatif maximum d'un résultat avec la moyenne est de 0,4 %. D'autre part, l'erreur systématique par défaut est de 3,4 %, c'est-à-dire légèrement inférieure à celle que comporte le dosage pondéral par oximation. Cette erreur est due probablement à la solubilité non négligeable de la dinitrophénylhydrazone dans le milieu où elle précipite.

Il serait sans doute possible d'employer ici avec plus de succès encore que dans le cas de la méthode pondérale d'oximation un facteur de correction (1,03 par exemple), les conditions expérimentales étant plus faciles à reproduire dans une précipitation que dans une évaporation.

Les inconvénients de la méthode sont les suivants :

1° La 2-4 dinitrophénylhydrazine étant un réactif des cétones et des adéhydes, on obtiendrait des résultats inexacts dans le cas d'une teinture falsifiée dans laquelle l'alcool utilisé pour la préparation serait impur, riche en corps cétoniques ou aldéhydiques, ce qui permettrait d'abaisser le titre en camphre. On obvie partiellement à cet inconvénient en utilisant les propriétés physiques de la 2-4 dinitrophénylhydrazone du camphre, 1°) sa couleur : l'hydrazone du camphre synthétique se présente sous la forme d'aiguilles jaune d'or ; celle du camphre naturel sous la forme d'aiguilles oranges.

2° D'autre part, les deux hydrazones du camphre ont des points de fusion bien déterminés, l'abaissement de cette constante permet de déceler la présence de corps étrangers.

La 2-4 dinitrophénylhydrazone du camphre naturel fond à 174°, celle du camphre synthétique à 164°.

Méthode de Gisvold (19)

Nous avons soumis également au contrôle la technique de Gisvold, d'ailleurs peu différente de la précédente.

Réactif :

2-4 dinitrophénylhydrazine	1,5
Alcool méthylique	25
Eau	10
SO_4H_2 à 66° B. (D=1,83).....	10
Eau.....Q.S.	100 cm³

Mode opératoire : Dans un ballon de 250 cm³, on prélève à la pipette 2 cm³ d'alcool camphré, puis on ajoute 75 cm³ du réactif, le mélange est soumis à la distillation dans un bain de vapeur ; on règle le chauffage de telle sorte qu'il passe à la distillation environ 15 à 17 cm³ d'alcool en 1/2 heure. On maintient ainsi la température pendant 2 heures. On ajoute 50 cm³ d'acide sulfurique à 5 %, puis on laisse refroidir. On ajoute encore 150 cm³ du même réactif et on laisse au repos une nuit. La 2-4 dinitrophénylhydrazone précipitée est recueillie sur un creuset filtre G.3., lavée à l'eau, ou, pour opérer plus rapidement, avec du chloroforme. Nous avons lavé le précipité avec 6 fois 10 cm³ d'eau récemment bidistillée comme dans la méthode précédente, puis porté le creuset à l'étuve à 100° pendant une heure, effectué une première pesée et remis le creuset à l'étuve pour vérifier la constance du poids.

Substances utilisées :

Alcool camphré	2 cm³, soit 0,169 de camphre.
Réactif	75 cm³, soit 1,125 de 2-4 dinitrophénylhydrazine
Acide sulfurique à 5 %	200 cm³

Matériel : Ballon de 250 cm³. Creuset filtre G.3. Bain-marie. Réfrigérant.

Résultats :

	I	II	III
Poids de 2-4 dinitrophénylhydrazone recueillie	0,3499	0,3462	0,3479
Camphre trouvé	0,1603	0,1586	0,1593
Camphre introduit	0,1690	0,1690	0,1690
Erreur absolue	0,0087	0,0104	0,0097
Erreur %	—5,1	—6,2	—5,7
Camphre %	94,9	93,8	94,3

Erreur moyenne % (—5,7 ±0,6)

Conclusion : D'après l'auteur, cette méthode donne des résultats plus exacts que celle qui est inscrite à la Pharmacopée américaine, ainsi que le montre le tableau suivant :

Méthode U.S.P. XI		Gisvold
7,84	Teinture à 10 % de camphre	9,86
9,58		9,85
10,42		9,87
10,68		9,84

Toutefois, les résultats que nous avons obtenus ne sont pas aussi favorables : la régularité est satisfaisante, mais l'erreur systématique par défaut (5,7 %) est exagérée et nettement supérieure à celle de la méthode de Janot et Mouton qu'il faut donc préférer.

Méthodes chimiques basées sur la présence d'une fonction cétonique. Conclusions d'ensemble

Les trois meilleurs procédés de dosage faisant appel aux propriétés du groupement cétonique sont pondérales. Ce sont les méthodes d'oximation de

Bougault et Leroy, d'une part, de Ruszkowski d'autre part, et la méthode à la 2-4 dinitrophénylhydrazone de Janot et Mouton.

Les trois méthodes sont sensiblement équivalentes au point de vue des qualités de leurs résultats. Dans les trois cas, si l'on multiplie les résultats bruts par un facteur de correction convenable, on obtient des résultats satisfaïsants.

A l'actif de la méthode de Bougault et Leroy, il faut porter la plus grande expérience qu'en ont les analystes français.

La méthode de Ruszkowski, par contre, qui semble de valeur sensiblement égale, présente l'avantage d'éviter le tube scellé.

En ce qui concerne la méthode de Janot et Mouton :

1° elle est d'exécution plus commode ;

2° elle est plus facile à reproduire exactement et, par conséquent, sa fidélité doit être plus grande.

Toutes les méthodes volumétriques comportent des erreurs systématiques trop importantes et d'origine trop peu connue pour qu'on puisse songer à les appliquer, même en utilisant un facteur de correction ; toutefois, la fidélité de deux d'entre elles au moins (Fuller, Schulek et Wolstadt) permet de penser qu'elles pourront être améliorées et devenir ainsi utilisables.

Autres méthodes chimiques

Méthode de Susser (57)

Susser prétend que la combinaison du camphre avec le salol est bien définie et possède la formule

$C_{10}H_{16}O$ C_{13} H_{10} O_3, combinaison moléculaire qui s'effectue comme suit :

$$C_{10}H_{16}O + C_{13}H_{10}O_3 = C_{10}H_{16}O.\ C_{13}H_{10}\ O_3$$

Le camphre-salol obtenu est un liquide huileux, de couleur jaune, plus lourd que l'eau.

On obtient cette combinaison en mélangeant un excès connu de salol à l'alcool camphré coupé d'eau, elle se sépare alors comme de l'huile, le camphre-salol contenant des petits cristaux de salol qu'on sépare, sèche et pèse.

La différence entre les poids de salol mis en œuvre et récupéré, correspond à la quantité qui s'est combinée au camphre.

Mode opératoire : Dans une fiole conique de 100 cm³ de capacité environ, on mesure 10 cm³ d'alcool camphré (pipette) et 70 cm³ d'eau. On ajoute ensuite 8 gr. de salol chimiquement pur desséché à l'exsiccateur. D'eux-mêmes, le salol et le camphre se rassemblent au fond de la fiole en un dépôt surmonté d'une solution alcoolique claire. Celle-ci est filtrée dans un creuset de Gooch taré. Lorsque le liquide est entièrement écoulé, on rince le creuset avec quelques gouttes d'une solution concentrée de salol dans l'alcool. La fiole avec son contenu est placée dans un bain-marie à 50-60°. Il se forme un liquide d'aspect huileux, composé de salol-camphre et de salol fondus. Alors, la fiole est retirée du bain-marie et placée une heure dans une pièce fraîche pour que l'excès de salol cristallise.

Si, au bout d'une heure, le salol n'est pas cristallisé, on agite pour hâter la cristallisation. Le contenu de la fiole est alors versé dans le creuset de Gooch et on aspire le mieux possible pour séparer le salol cristallisé ; ce dernier est lavé avec 5 cm³

d'une solution alcoolique de salol aspirée de la même façon (la solution concentrée de salol ne dissout que le camphre-salol).

On fait passer sans perte le salol du creuset sur une feuille de papier glacé (et non de papier filtre). L'intérieur de la fiole est rincé avec quelques centimètres cubes d'éther, la solution éthérée est évaporée dans un verre de montre, le résidu est placé entre deux feuilles de papier blanc et soigneusement exprimé jusqu'à ce qu'il ne se produise plus sur le papier la moindre tache graisseuse ; il est alors réuni à la quantité principale, le tout est d'abord séché à l'air, jusqu'à disparition de l'odeur de camphre, puis remis dans la fiole tarée qui est maintenue à l'exsiccateur jusqu'à poids constant. Le creuset de Gooch est également séché jusqu'à poids constant dans l'exsiccateur. On obtient ainsi, en deux fractions, la quantité totale de salol resté libre. En retranchant cette quantité du poids de salol employé, on obtient la quantité combinée au camphre sous forme de camphre-salol.

La teneur pour cent de l'alcool camphré découle de la formule suivante :

$$\text{Camphre } \% = \frac{a \times 71{,}06}{b}$$

a = quantité de salol entrée en combinaison avec le camphre,

b = quantité d'alcool camphré prélevée pour le dosage.

Le coefficient 71,06 provient de la relation :

$$\frac{\text{PM du camphre}}{\text{PM du salol}} \times 100$$

Substances employées :

Alcool camphré	10 cm³, soit 0,845 de camphre.
Solution de salol	3 gr. pour 20 gr. d'alcool à 95 c.
Ether	Q. S.
Eau	Q. S.

Matériel : Fiole conique de 100 cm³. Creuset filtre en verre poreux G.3. Verre de montre.

Résultats :

Poids de salol non combiné.....	7,912	7,913
Poids de salol combiné au camphre..	0,088	0,087
Teneur % de l'alcool camphré.....	0,740	0,738
Erreur relative	92,6	92,7

Conclusion : Les résultats obtenus n'ont aucune valeur. Il devrait se combiner au camphre 1 gr. 189 de salol et nous ne trouvons que 0,088. La méthode ne saurait être recommandée.

Méthode de Krauss (32)

D'après Krauss, 100 gr. de camphre synthétique absorbent 2,3 gr. d'iode en 24 heures à peu près, tandis que la même quantité de camphre naturel n'en fixe que 0,762 gr. dans le même temps.

L'auteur a utilisé ces résultats pour le dosage des deux variétés de camphre ; dans l'imposibilité de nous procurer le texte original ou un extrait suffisamment précis, nous n'avons pu vérifier la méthode.

Méthodes physiques de dosage du Camphre

Parmi les méthodes de dosage du camphre qui ne font appel qu'à ses propriétés physiques, nous citerons en premier lieu celles qui ne sont que l'application, au cas particulier du camphre, de méthodes très employées pour doser les huiles essentielles en général : le camphre est séparé de ses solutions hydro-alcooliques par relargage ; il peut alors être pesé directement après séchage, mais le plus souvent, il est extrait par un solvant volatil, ce dernier est évaporé et le résidu est pesé.

Méthode de Deussen (12)

Principe. — Le camphre est précipité d'une solution alcoolique diluée par une solution aqueuse saturée de sulfate d'ammonium ; il est recueilli, lavé, séché et pesé.

Mode opératoire : On pèse au centigramme près 5 grammes d'alcool camphré à titrer dans une fiole conique de 50 cm³, on ajoute 20 gr. d'une solution aqueuse saturée de sulfate neutre d'ammonium et 30 gr. d'eau. On bouche la fiole avec un bouchon de liège, on agite avec soin et on met à la glacière pendant 12 heures, le précipité est alors recueilli sur un filtre de 7 cm. de diamètre et lavé à la pissette avec 70 à 90 gr. d'eau, de manière à rassembler le camphre à la pointe du filtre. Le lavage est arrêté lorsque le filtrat ne donne plus de trouble, en deux secondes, après addition de chlorure de baryum.

Avec une spatule en nickel, on rassemble le

camphre vers la pointe du filtre en une masse conique. On recouvre l'entonnoir d'un verre de montre et on laisse le tout au repos. On tare une feuille de papier lisse à peu près de la dimension d'une carte postale et un verre de montre de 10 à 12 cm. de diamètre ; on étale le camphre en couche mince, sur une plaque poreuse (il faut opérer rapidement pour éviter les pertes par volatilisation). On couvre avec le verre de montre. Au moyen d'une spatule de nickel, on fait passer le camphre essoré aussi complètement que possible, sur la feuille de papier tarée, on recouvre du verre de montre taré et l'on pèse.

Résultats :	I	II	III
Camphre (théorique)	0,499	0,500	0,500
Camphre trouvé	0,424	0,429	0,420
Erreur absolue	0,075	0,071	0,080
Erreur %	15,	14,2	16,0

Conclusion : La régularité des résultats est satisfaisante, mais le déficit est exagéré. L'exécution est longue, ce qui est un inconvénient majeur quand on manipule une substance aussi volatile que le camphre. L'utilisation de la plaque poreuse pour éliminer l'eau est une cause d'erreur : d'une part, on perd du camphre : 1°) par volatilisation ; 2°) on n'arrive pas à l'enlever complètement de la plaque ; 3°) l'élimination de l'eau n'est pas complète.

La méthode ne saurait être recommandée pour un contrôle sérieux.

Méthode de Hager (22)

Principe : Le camphre est séparé par distillation et dissous dans le sulfure de carbone ; la solution sulfocarbonique est évaporée et le résidu est pesé.

Mode opératoire : On met dans un petit ballon 10 cm^3 d'alcool camphré et on distille au bain-marie ; l'alcool et la plus grande partie du camphre sont recueillis dans le distillat, ce dernier est mélangé à un égal volume d'eau et agité avec un dixième de son volume de sulfure de carbone. On laisse décanter ; la partie hydroalcoolique est remise à distiller dans un bain de glycérine à 110° ; à ce deuxième distillat on ajoute de l'eau et du sulfure de carbone et on agite.

Les solutions sulfocarboniques réunies sont évaporées dans un cristallisoir taré, à une température ne dépassant pas 15°. Pendant l'évaporation du sulfure de carbone, la température du cristallisoir se maintient entre 5 et 10°, température à laquelle la volatilisation du camphre est très faible.

Substances utilisées : Teinture de camphre forte 10 cm^3, soit 0,845 de camphre. Sulfure de carbone.

Matériel : Ballon de 100 cm^3. Ampoule à décantation. Bain de glycérine. Cristallisoir.

Conclusion : Nous n'avons pu obtenir la distillation quantitative du camphre dans les conditions indiquées, il distille d'abord la majeure partie de l'alcool et une très faible quantité de camphre qui vient se condenser le long du tube à dégagement. Le distillat n'en renferme presque pas, nous avons essayé d'y précipiter le camphre et n'avons obtenu qu'un faible louche. Par contre, dans notre ballon se trouvait la majeure partie du camphre, de sorte que nous avons de cette manière concentré notre solution camphrée. La méthode serait sans doute réalisable s'il y avait dilution préalable de la teinture, l'eau ajoutée permettant l'entraînement du camphre.

Méthode de Jumeau (28)

Principe : Le camphre est précipité intégralement de ses solutions hydroalcooliques par l'extrait de Saturne ; il est extrait à l'éther ; la solution éthérée est évaporée et le résidu est pesé.

Mode opératoire : Dans une fiole conique de 100 cm^3, on pèse 10 gr. de teinture de camphre, on ajoute 40 cm^3 d'extrait de Saturne et on agite ; le camphre précipité se rassemble à la partie supérieure en un gâteau surnageant un liquide clair contenant encore quelques parcelles de camphre en suspension. On jette le tout sur un filtre et on laisse égoutter dans un endroit frais, en ayant soin de recouvrir l'entonnoir d'une plaque de verre pour empêcher la volatilisation du camphre. La fiole à précipiter est lavée à l'éther et cet éther est jeté sur le filtre. Le liquide qui s'écoule est recueilli dans une capsule tarée ; on poursuit l'addition d'éther sur le filtre jusqu'à dissolution complète du camphre. La capsule est laissée dans un endroit frais jusqu'à évaporation complète de l'éther, séchée à l'exsiccateur et pesée. L'augmentation du poids indique la quantité de camphre contenue dans 10 gr. d'alcool camphré.

Matériel : Fiole conique de 100 cm^3. Verre de montre. Capsule de 110 cm^3. Dessiccateur.

Substances employées :

Teinture de camphre	10 gr., soit 1 gr. de camphre.
Extrait de Saturne	Q. S.
Ether	Q. S.

Résultats :

	I	II	III
Poids de teinture	10,000	9,999	10,001
Camphre trouvé	0,803	0,807	0,800
Erreur absolue	0,197	0,192	0,201
Erreur %	19,7	19,2	20,1

Erreur moyenne % (—19,7 ±0,5)

Conclusion : Pour une technique déterminée, les résultats sont réguliers, mais le déficit systématique, de l'ordre de 20 % est exagéré, il est dû certainement en grande partie à la volatilisation du camphre au cours des opérations et, en particulier, de la dessiccation.

Méthode de Vieth et Bilhuber (61) *et de Jermstad* (27)

Vieth et Bilhuber (61) d'une part, Jermstad (27) d'autre part, proposent de doser le camphre dans ses teintures d'après le principe suivant : après relargage par une solution saturée de chlorure de sodium, le camphre est extrait par l'éther ; la solution éthérée est évaporée et le résidu est pesé.

Ces méthodes n'offrent pas de différences notables dans leur mode opératoire ; nous avons étudié la plus récente, celle de Jermstad.

Mode opératoire : Dans une ampoule à décantation, on mesure 10 cm^3 d'alcool camphré, puis un mélange de quatre parties de solution saturée de chlorure de sodium et une partie d'eau. On agite fortement pendant 3 minutes, on ajoute 25 cm^3 d'éther, puis on agite sans arrêt pendant 5 minutes. On laisse reposer 15 minutes. On transvase la cou-

che aqueuse dans une autre ampoule à décantation et on traite comme précédemment avec 20 cm³ d'éther. On sépare la couche aqueuse, on réunit la couche éthérée à celle de la première ampoule, on ajoute 15 cm³ de la solution saline et on agite fortement. On verse la couche éthérée dans une fiole conique de 100 cm³ contenant 5 gr. de sulfate de sodium desséché ; on lave l'ampoule avec 5 cm³ d'éther et on porte le volume de la solution éthérée à 40 gr. On laisse au repos une nuit ; on pèse 20 gr. de la solution éthérée (ce qui correspond à 5 cm³ d'alcool camphré), dans un flacon de 50 cm³ soigneusement taré. On laisse évaporer 80 % du volume éthéré au bain-marie, à une température peu élevée et on met au dessiccateur. Quand l'éther est évaporé, on pèse toutes les 1/2 heures jusqu'à poids constant le résidu doit être blanc et ne doit pas avoir un aspect gras.

Substances utilisées :

Teinture de camphre forte. .	10 cm³, soit 0,845 de camphre.
Solution saturée de chlorure de sodium	55 cm³.
Ether	Q. S.

Matériel : 2 ampoules à décantation de 200 cm³. Pipette de 10 cm³. Fiole conique de 100 cm³. Fiole de 50 cm³.

Résultats :

	I	II	III
Teinture de Camphre forte :			
Camphre (théorie)	0,4232	0,4240	0,4225
— (trouvé)	0,4065	0,4070	0,4020
Erreur absolue	0,0167	0,0170	0,0205
Erreur %	3,9	4,0	4,8

Erreur moyenne % (—4,2 ±0,6)

	I	II	III
Teinture de Camphre faible :			
Camphre (théorie)	0,2500	0,2500	0,2500
— (trouvé)	0,2370	0,2385	0,2392
Erreur absolue	0,0130	0,0115	0,0108
Erreur %	5,2	4,6	4,3

Erreur moyenne % (—4,7 ±0,5)

Conclusion : La méthode donne des résultats assez exacts, l'erreur moyenne pour la teinture forte étant de 4,2 % et pour l'eau-de-vie camphrée de 4 7,%.

Le procédé présente l'inconvénient de comporter deux pesées de solutions éthérées, ce qui peut entraîner des pertes par volatilisation et fausser les résultats.

Néanmoins, il peut être recommandé et présente l'avantage de s'appliquer à la teinture forte aussi bien qu'à la teinture faible de camphre.

Méthode de Herzog et Tietz (24)

Principe : Le camphre est relargué par le chlorure de sodium de sa solution hydroalcoolique diluée et extrait au pentane ; la solution pentanique est évaporée sur paraffine, destinée à empêcher la volatilisation du camphre. L'augmentation de poids de la paraffine représente la quantité de camphre de la prise d'essai.

Mode opératoire : On pèse avec soin dans un ballon de 100 cm³, 15 gr. d'alcool camphré, puis on les verse dans une ampoule à décantation de 150 cm³. Le ballon est rincé avec 40 cm³ d'eau et 20 cm³ de pentane qui dissout le camphre restant sur les parois. Les liquides sont recueillis sans perte

dans l'ampoule et agités avec 5 gr. de chlorure de sodium ; la solution hydroalcoolique est alors épuisée par deux fois avec 10 cm³ de pentane. On obtient ainsi, d'une part, une solution de camphre dans le pentane, et, d'autre part, une solution hydroalcoolique. Les diverses fractions de pentane recueillies sont introduites avec 5 gr. de paraffine dans un ballon soigneusement pesé, ballon de 250 cm³, à col étroit, hauteur 11 cm. (on rince avec un peu de pentane), on distille à une douce température pour éviter la perte de camphre et on pèse après deux jours de séjour à l'exsiccateur. L'augmentation du poids de l'ensemble : ballon + paraffine, donne la quantité de camphre contenue dans 15 gr. d'alcool camphré.

Substances employées :

Alcool camphré	15 gr., soit 1 gr. 5 de camphre.
Pentane	50 cm³.
Chlorure de sodium	5 gr.
Paraffine	5 gr.

Matériel : Ballon de 200 cm³, col étroit, long de 11 cm. Ampoule à décantation de 150 cm³.

Résultats :	PREMIÈRE DISTILLATION		DEUXIÈME DISTILLATION	
	I	II	I	II
Camphre (théorie)..... 1 gr. 500				
— (trouvé)	2,405	2,362	2,015	2,009
Erreur absolue	0,905	0,862	0,515	0,509
Erreur %	+ 60	+ 57	+ 34	+ 34

En suivant la technique indiquée par l'auteur, on arrive à des résultats très inexacts, on observe lors de la fin de la distillation du pentane, des gouttelettes condensées sur la paroi du ballon et le long du col,

ce qui fait penser que le pentane entraîne un peu d'eau en dissolvant de l'alcool.

La pesée faite dans les conditions indiquées par l'auteur conduit à une erreur de 60 %. Ceci concorde bien avec nos prévisions. Le pentane entraîne une certaine quantité d'eau, ce fait a été mis en évidence par l'expérience suivante : nous avons essuyé les gouttelettes condensées après une première distillation et nous avons recommencé à distiller ; à la fin de l'opération, nous avons observé de nouveau la condensation de gouttelettes le long du col du ballon: Nous les avons épongées, puis le ballon a été remis au dessiccateur. Nous avons effectué une deuxième pesée et avons trouvé une erreur absolue de 0,515 au lieu de 0,905 comme précédemment. Chaque nouvelle distillation permettait une élimination de l'eau retenue par le pentane, mais aussi favorisait une perte de camphre.

Nous avons fait un essai à blanc dans les mêmes conditions, nous avons pu constater qu'il se produisait une augmentation du poids de la paraffine, de 11,45 % et *qu'aucune condensation n'avait lieu sur les parois du ballon.*

Il y a donc plusieurs causes d'erreur : D'une part, la paraffine retient une certaine quantité de pentane, d'autre part, l'eau n'est pas entièrement éliminée à la température à laquelle il faut opérer pour chasser le pentane, si d'ailleurs on chauffe davantage, on entraîne le camphre.

Le procédé n'est donc pas recommandable et semble difficile à améliorer.

*
* *

Dans toutes les méthodes que nous venons de passer en revue, la nécessité où l'on se trouve, pour peser le camphre, d'éliminer l'eau, c'est-à-dire de

le dessécher, ou de chasser un solvant volatil (sulfure de carbone, éther, éther de pétrole), conduit à des pertes sensibles, par suite de la grande volatilité du camphre.

Un certain nombre d'auteurs, pour éviter cet inconvénient, ont proposé de mesurer, soit l'augmentation de volume, soit l'augmentation de poids du solvant par suite de la dissolution du camphre.

Méthode de Schmatolla (56)

Après avoir relargué le camphre avec du chlorure de sodium, Schmatolla le dissout dans un volume déterminé d'éther de pétrole et mesure l'augmentation de volume.

Mode opératoire : On prélève environ 10 gr. de teinture de camphre forte que l'on mélange dans une burette de 50 cm^3 graduée en dixièmes de centimètres cubes (nous avons employé une éprouvette à gaz de 50 cm^3 graduée en cinquièmes de centimètres cubes), avec 30 à 35 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. Le camphre se rassemble à la surface, on laisse alors tomber 1 cm^3 d'éther de pétrole et on fait dissoudre le camphre en agitant légèrement l'éprouvette. Après quelques minutes, on peut lire le volume de la solution éthéropétrolique qui surnage ; on en soustrait le volume de l'éther de pétrole primitivement introduit. Une augmentation de volume de 1 cm^3 02, correspond à la dissolution de 1 gr. de camphre.

Substances utilisées :

Teinture de camphre forte : 12 cm^3, soit 1,014 de camphre.
Solution saturée de chlorure de sodium.
Ether de pétrole.

Matériel : Une éprouvette à gaz de 50 cm³ graduée en 1/5 de centimètres cubes.

Résultats :

	I	II	III
Camphre (théorie)	1,014	1,014	1,014
— (trouvé)	1,078	1,068	1,088
Erreur absolue	0,064	0,054	0,074
Erreur relative par excès.....	6,3	5,3	7,3

Erreur moyenne % (6,3 ±1,0)

Conclusion : Les résultats obtenus, sans être d'une exactitude remarquable, sont cohérents et relativement satisfaisants, étant donné la grande facilité d'exécution et la rapidité du procédé.

La méthode est à retenir pour des essais rapides n'exigeant qu'une faible précision.

*
* *

Parmi les autres auteurs ayant utilisé une méthode analogue, nous pouvons citer : Arnost (1) ; le camphre est précipité par l'eau acidulée ; le mode de calcul est légèrement différent ; Penniman et Randall (43), Goldstein et Reindollar (20), qui précipitent le camphre par une solution de chlorure de calcium ; ils ajoutent de l'éther de pétrole pour le dissoudre et mesurent l'augmentation de volume de ce solvant.

Méthode de Kollo (31)

Principe : Le camphre est précipité de sa solution par l'acétate de plomb et dissous dans un poids déterminé d'éther ; de l'augmentation de ce poids, par suite de la dissolution du camphre, on déduit la quantité de ce dernier.

Mode opératoire : A 20 cm³ d'alcool camphré, mesuré dans une ampoule à décantation, on ajoute 80 cm³ d'une solution d'acétate neutre de plomb et 20 cm³ d'éther ; on agite soigneusement, on soutire la couche aqueuse et on filtre la couche éthérée sur du coton. On prélève exactement à la pipette 10 cm³ de solution éthérée que l'on met dans une fiole tarée et on en détermine immédiatement le poids. On refait l'expérience de la même façon, en remplaçant les 20 cm³ de l'échantillon à doser par 20 cm³ d'alcool de même titre alcoolique. La diminution du poids des 10 cm³ de solution éthérée représente le poids de camphre contenu dans l'échantillon.

Critique : Le procédé a été établi pour l'alcool camphré de titre alcoolique 70° de la pharmacopée allemande, lorsqu'on essaie de l'appliquer à la teinture forte de la pharmacopée française on constate que l'éther se dissout entièrement ; il faudrait donc effectuer une dilution préalable avec de l'eau ; la technique ne présentant que des difficultés supplémentaires par rapport à celle de Schmatolla, nous ne l'avons pas étudiée davantage.

Méthode de Seymour

Seymour (55) utilise la solubilité du camphre dans le chloral pour le doser dans sa teinture forte. Il résulte de cette dissolution une augmentation du volume du solvant qui permet de calculer la teneur en camphre.

Mode opératoire : On utilise un appareil spécial constitué d'un tube gradué long de 15 à 20 cm. et de 2 cm. de diamètre, ce tube est relié par sa partie inférieure à un autre petit tube long de 5 à 7 cm., ayant 7 à 5 mm. de diamètre et gradué en demi-centimètres cubes.

Dosage de l'eau (cette détermination est indispensable).

Pour déterminer la teneur en eau de l'échantillon à examiner, on en mesure dans l'appareil environ 4 cm³, on note exactement le volume, on ajoute 0,5 à 1 gr. de carbonate de potassium et on agite quelques minutes. Le carbonate de potassium se dissout, le volume de l'alcool diminue, on ajoute le carbonate de potassium jusqu'à saturation. On laisse le liquide au repos, on lit le volume de la couche supérieure d'alcool, on le soustrait du volume initial et on obtient ainsi la teneur en eau.

Dosage du camphre. — On met 10 cm³ de l'échantillon dans le tube, et si le titre en alcool est faible, on ajoute une quantité d'alcool égale à celle de l'eau déterminée par l'expérience précédente, puis 2 gr. d'hydrate de chloral. Quand celui-ci est dissous, on ajoute une quantité d'eau suffisante pour obtenir un volume de 30 cm³. On agite, puis on laisse au repos. On mesure le volume de la couche camphre-chloral qui se sépare. La température à laquelle se fait l'expérience doit être de 15 à 20°.

La méthode n'a pas été vérifiée, nous n'avions pas l'appareil qu'elle exige.

Méthode de Bataille

Bataille (3) dose le camphre dans l'alcool camphré en se basant sur l'insolubilité de ce corps dans l'eau. Il admet que pour un alcool camphré déterminé, il faudra toujours ajouter la même quantité d'eau pour amener la formation d'un précipité permanent. Cette quantité d'eau sera d'autant plus faible que la teneur en camphre sera plus forte.

Substances utilisées :

Teinture de camphre forte..... 10 cm³
Eau distillée.

Matériel : Pipette de 10 cm³. Burette graduée.

Mode opératoire : A l'aide d'une pipette jaugée, on prélève exactement 10 cm³ de l'alcool camphré à essayer qu'on introduit dans un matras. Avec une burette, on ajoute de l'eau jusqu'à la formation d'un précipité, on agite le matras jusqu'à redissolution du précipité, on continue à ajouter goutte à goutte de l'eau jusqu'à ce que le précipité cesse de se redissoudre.

Pour un alcool camphré à 10 % préparé avec de l'alcool à 90°, on devra utiliser 9 cm³ d'eau. On donne à la valeur ainsi obtenue, exprimée en centimètres cubes, le nom d'*indice de précipitation*.

Résultats :

Prise d'essai ..... 10 cm³
Indice de précipitation ..... 7 à 9 cm³

Conclusion : Il est de toute évidence que cette méthode à caractère un peu culinaire, ne peut constituer à proprement parler un procédé de dosage.

La précipitation du camphre par l'eau est influencée par plusieurs facteurs, parmi lesquels la température, le degré alcoolique. Il en résulte que l'indice de précipitation ne peut servir qu'à titre d'indication. Le pharmacien appelé de plus en plus (pour éviter le souci que donne la question des droits d'alcool) à acheter l'alcool camphré tout préparé, ne pourrait se contenter de cette méthode.

Nous en arrivons ainsi tout naturellement aux méthodes indirectes qui font appel, pour l'essai de

l'alcool camphré, à la mesure non plus d'une seule propriété physique, mais de deux d'entre elles.

L'indice de précipitation peut être précisément une des propriétés mesurées, l'autre étant la densité, Bataille (3), Gillis (18). On a proposé également la mesure simultanée de la densité et de l'indice de réfraction : Gillis (18), Weber (64). Etant donné la faible précision de la détermination de l'indice de précipitation, nous avons étudié la dernière méthode.

Méthode par mesure simultanée de densité et indice de réfraction (Gillis)

Les méthodes proposées sont celles de J. Gillis et de L. Weber. Nous n'avons pas vérifié le procédé de Weber, faute de pouvoir consulter le texte original contenant seul les renseignements indispensables.

Dans son article : dosage du camphre dans l'alcool camphré, Gillis propose trois méthodes basées respectivement sur l'utilisation des couples suivants de constantes physiques :

1°) Densité et pouvoir rotatoire.
2°) Densité et indice de précipitation.
3°) Densité et indice de réfraction.

La première méthode, comme nous l'avons déjà signalé, ne peut trouver d'application dans une étude sur le camphre synthétique, l'indice de précipitation est trop peu précis ; seule la troisième a retenu notre attention.

L'auteur détermine, d'une part : à 15° les densités de mélanges d'alcool et de camphre de titres différents et, d'autre part, à 20° les indices de ré-

fraction de ces mélanges ; il ne peut exister deux alcools camphrés de compositions différentes possédant à la fois la même densité et le même indice de réfraction.

Les densités sont déterminées à l'aide de la balance de Mohr, les indices de réfraction à l'aide du réfractomètre de Féry.

L'alcool camphré utilisé par l'auteur pour étudier sa méthode est celui de la Pharmacopée belge ; il est préparé avec de l'alcool à 80° et renferme 10 % de camphre. Les mélanges suivants ont, d'autre part, été examinés :

Titres alcooliques	Camphre
79°	9 %, 10 %, 11 %
80°	10 % » »
81°	11 % » »

Nous avons préparé les mélanges suivants :

Titres alcooliques	Camphre
A) 89°	1, 2, 5, 9, 10, 11 %
B) 90°	1, 2, 5, 9, 10, 11 %
C) 91°	1, 2, 5, 9, 10, 11 %

Nous avons déterminé les densités respectives de ces mélanges à 15°, par la méthode du flacon.

Nous avons obtenu les chiffres suivants :

	Série A Alcool à 89°	Série B Alcool à 90°	Série C Alcool à 91°
1 %.....	D = 0,8472	D = 0,8415	D = 0,8383
2 %.....	D = 0,8492	D = 0,8430	D = 0,8398
5 %.....	D = 0,8509	D = 0,8442	D = 0,8406
9 %.....	D = 0,8572	D = 0,8475	D = 0,8437
10 %.....	D = 0,8602	D = 0,8482	D = 0,8445
11 %.....	D = 0,8610	D = 0,8497	D = 0,8453

Avec le réfractomètre de Féry, nous avons mesuré à 20° les indices de réfraction ci-après :

	Série A Alcool à 89°	Série B Alcool à 90°	Série C Alcool à 91°
1 %.....	N = 1,365	N = 1,365	N = 1,365
2 %.....	N = 1,366	N = 1,366	N = 1,366
5 %.....	N = 1,368	N = 1,368	N = 1,368
9 %.....	N = 1,371	N = 1,371	N = 1,371
10 %.....	N = 1,372	N = 1,372	N = 1,372
11 %.....	N = 1,374	N = 1,374	N = 1,374

Conclusion : La précision de nos mesures n'a pas été suffisante pour nous permettre de retrouver les résultats de Gillis ; nous ne disposions, en effet, que d'un réfractomètre fournissant la troisième décimale de l'indice ; en examinant les tableaux ci-dessus, on s'aperçoit, par exemple :

1° que nos mesures d'indices de réfraction ne nous ont pas permis de distinguer les alcools de titres différents 89°, 90°, 91°.

2° que les variations de ces indices avec les teneurs en camphre sont faibles, de sorte que les erreurs inhérentes aux mesures prennent une importance considérable.

Les courbes que nous avons construites à l'aide de ces données, étaient irrégulières et ne conduisaient qu'à des résultats grossièrement approchés.

Nous pensons qu'une telle méthode, peu à la portée des laboratoires courants, est, d'autre part, dangereuse par son manque de spécificité et le risque qu'elle comporte, comme toutes les méthodes indirectes, de fournir des résultats erronés, même lorsque la précision des mesures est relativement bonne.

Méthodes colorimétriques

On ne trouve jusqu'en 1936 dans la littérature aucune méthode colorimétrique de dosage du camphre.

Alors que les réactions colorées du menthol avec le furfurol en milieu sulfurique retenaient l'attention de Korenman et faisaient l'objet de travaux soignés, celles du camphre avec la même substance, obtenues dans les mêmes conditions n'avaient été utilisées, jusqu'en 1936, que pour la recherche qualitative.

I. — Les méthodes colorimétriques offrant souvent des avantages notables du fait de leur sensibilité, de leur exécution facile et rapide, Castiglioni (7) a pensé à la possibilité de réaliser une telle méthode, en utilisant la réaction colorée du camphre avec le furfurol :

En solution alcoolique et en présence d'acide sulfurique, il se fait une coloration rouge violacé dont l'intensité dans des conditions expérimentales déterminées est proportionnelle à la quantité de camphre présente dans la solution. Il faut noter qu'en l'absence du furfurol, l'action de l'acide sulfurique concentré sur le camphre en solution alcoolique produit une légère teinte brune à peine appréciable quand, suivant la technique exposée ci-dessus, on opère sur 1 cm^3 de solution à 3 % de camphre. Cette coloration brune s'ajoute à celle de la réaction du furfurol sans qu'il en résulte d'inconvénient pour la détermination.

Quant au mécanisme de la réaction, il est assez complexe : le camphre est attaqué par l'acide sulfurique à partir de 40°, plus énergiquement à 100°,

en donnant des produits qui ne sont pas tous identifiés, mais parmi lesquels on a caractérisé : le camphène, la carvénone. On a pensé que des composés colorés naissaient de la combinaison du furfurol avec un ou plusieurs de ces produits d'altération.

L'apparition de la teinte et son intensité sont fonction de divers facteurs dont les principaux sont : la température, la concentration, l'acidité.

Mode opératoire : Les solutions soumises à l'essai furent préparées avec du camphre synthétique et de l'alcool à 90° comme solvant.

L'appareil utilisé fut l'électrophotomètre de P. Meunier (37 *bis*).

Pour l'exécution du dosage, on doit, une fois pour toutes, établir la courbe d'étalonnage représentant les relations entre la teneur en camphre et l'absorption.

Pour la construction de cette courbe et pour les examens ultérieurs, on opère de la façon suivante :

Dans 1 cm^3 de la solution à examiner, on mesure 3 cm^3 d'alcool à 95° et deux gouttes d'une solution à 1 % de furfurol dans l'alcool à 95°. On agite vivement et on ajoute, goutte à goutte, 2 cm^3 d'acide sulfurique de densité 1,84 en agitant avec précaution. On laisse 5 minutes le tube à essai immergé dans l'eau bouillante. On refroidit rapidement sous un jet d'eau courante et on ajoute les 5 derniers cm^3 d'alcool à 95° en refroidissant à nouveau ; le liquide obtenu est alors prêt pour la mesure colorimétrique.

Avec les valeurs de l'absorption ainsi déterminées, on construit une courbe, qui permet ensuite, après application de la même technique, de déterminer la teneur en camphre d'une solution à essayer.

On note que pour les valeurs proches de 10 %

et surtout pour celles immédiatement inférieures, la courbe présente de fortes variations dans l'absorption pour des variations relativement petites de la teneur en camphre. Ceci est particulièrement intéressant dans l'application pratique du dosage.

II. — Outre la réaction qui vient d'être décrite, l'auteur en propose une autre qui se prête également à l'analyse colorimétrique : c'est la réaction du camphre et de la benzaldéhyde en présence d'acide sulfurique concentré qui donne une belle coloration rouge. Cette réaction n'avait encore jamais été mentionnée dans la littérature.

Mode opératoire : Dans 1 cm³ de solution à essayer, on mesure 1 cm³ d'alcool à 95° et 2 cm³ de solution à 1 % de benzaldéhyde dans l'alcool à 95°. Après avoir agité avec soin, on ajoute au mélange 2 cm³ d'acide sulfurique de densité 1,84, on agite, on laisse au repos 5 minutes à la température ambiante. Après ce délai, on refroidit sous eau courante, on ajoute encore 5 cm³ d'alcool à 95° et on refroidit à nouveau. Sur le liquide ainsi obtenu, on effectue la détermination colorimétrique à la manière habituelle.

Résultats : Les quelques mesures que nous avons effectuées au moyen de l'électrophotomètre de Meunier, ont permis de vérifier l'exactitude des faits établis par Castiglioni. Mais nous n'avons pas soumis la méthode à une étude systématique.

CHAPITRE II

MÉTHODES DE DOSAGE DU CAMPHRE DANS SES SOLUTIONS HUILEUSES

A la Pharmacopée française de 1937 sont inscrites quatre préparations huileuses camphrées (liniments exceptés), ce sont : l'Huile camphrée, l'Huile camphrée injectable (huile éthéro-camphrée), l'Huile de camomille camphrée et l'Huile mercurielle.

Disposant d'ampoules d'huile d'olive stérilisée, nous les avons utilisées comme matière première pour la préparation d'une huile camphrée de formule ci-dessous (officinale) :

Camphre	10
Huile d'olive stérilisée	90

Les dosages proposés pour la détermination du camphre dans ses solutions huileuses peuvent se diviser en deux groupes :

1°) Méthodes chimiques.
2°) Méthodes physiques.

Rappelons à nouveau que parmi les méthodes physiques, nous négligerons les méthodes polarimétriques inapplicables au dosage du camphre synthétique, mais normalement proposées pour la détermination du camphre naturel en solution huileuse : Léonard et Smith (34), Friedrich (16), François et Luce (15).

A. — Méthodes chimiques

Méthode de Bougault et Leroy

Principe : Le camphre est extrait de sa solution par entraînement à la vapeur d'eau, puis transformé en oxime et pesé sous cette forme selon la technique indiquée pour l'alcool camphré.

Ce procédé d'oximation ayant déjà été étudié précédemment, nous n'y reviendrons pas.

B. — Méthodes physiques

Trois propriétés physiques du camphre ont été utilisées pour doser ce corps dans ses préparations huileuses, ce sont : solubilité, densité, et volatilité.

Méthodes basées sur la détermination de la solubilité

Méthode de Schimmel (53)

Principe : Après traitement au permanganate qui élimine les corps susceptibles de troubler le dosage, le camphre est extrait du mélange par entraînement à la vapeur d'eau. Le distillat obtenu est traité par un chlorure de sodium, qui relargue le camphre, celui-ci est dissous dans l'éther, la solution éthérée est évaporée et le résidu pesé.

Mode opératoire : Dans un ballon de deux litres de capacité, on met 50 gr. de permanganate de potassium et 300 cm^3 d'eau; on fait couler goutte à goutte dans cette solution, à l'aide d'une burette,

10 cm³ d'huile camphrée, la durée d'écoulement de l'huile ne doit pas être inférieure à une demi-heure. On refroidit le mélange. L'huile se dissout lentement sans notable dégagement de chaleur. Lorsque la dissolution est complète, après deux heures environ, on ajoute 200 cm³ d'eau et on distille ; le camphre est entraîné par la vapeur d'eau.

Au distillat recueilli, soit environ 60 cm³, on ajoute 15 gr. de chlorure de sodium ; on agite, on ajoute une quantité suffisante d'éther pour dissoudre le camphre qui surnage et on laisse décanter ; la couche éthérée est soutirée dans une fiole conique préalablement tarée.

Après évaporation à une douce température de la solution éthérée, puis séjour à l'exsiccateur, le résidu est pesé.

Substances utilisées :

Huile camphrée	10 cm³.
Permanganate de potassium	50 gr.
Ether	Q. S.
Chlorure de sodium	15 gr.

Matériel : Ballon de deux litres. Ampoule à décantation de 200 cm³. fiole conique de 150 cm³.

Résultats :

	I	II	III
Camphre (trouvé)	1,0224	1,0293	1,0321
— (théorie)	0,9180	0,9180	0,9180
Erreur absolue (par excès)	0,1044	0,1113	0,1141
Erreur %	11,4	12,1	12,4

Erreur moyenne % (12 ±0,6)

Conclusion : La méthode donne des résultats très inexacts et semble comporter une erreur systématique par excès d'environ 12 %. L'éther s'hydrate en milieu aqueux, le chlorure de sodium est

entraîné avec le camphre et vient en augmenter le poids. Cette surcharge fut mise en évidence de la manière suivante :

1°) Nous avons noté un abaissement considérable du point de fusion du camphre obtenu : 98° au lieu de 175° ; le produit abandonné à l'évaporation laissait un résidu qui n'avait plus l'odeur de camphre, se dissolvait très facilement dans l'eau et donnait la réaction des chlorures. Un dosage de chlorures selon Charpentier et Volhard, nous a permis de déceler une quantité de chlorure de sodium égale à 0,096.

En déduisant du poids moyen de camphre impur trouvé 1,0279, le poids du chlorure 0,096, on trouve pour le camphre la quantité 0,9319, supérieure de 1,5 % seulement à la valeur théorique.

La méthode ne peut être recommandée sous sa forme originale ; elle devient au contraire excellente si on applique aux résultats la correction motivée par la présence de chlorure.

Méthode de David (11)

David (11) réalise une saponification de l'huile avant d'entraîner le camphre à la vapeur d'eau.

Mode opératoire : Dans un ballon de 200 cm^3, on met 5 gr. de chaux vive récente (venant du marbre) avec un peu d'eau, puis on ajoute 4 gr. d'huile camphrée et enfin on complète avec 110 à 120 cm^3 d'eau. On met au bain-marie le ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux et on chauffe sur un bec Bunsen à petite flamme ; on agite de temps en temps en tournant jusqu'à ce que la saponification soit terminée. A ce moment, on change le réfrigérant

ascendant en réfrigérant descendant, après avoir fait écouler l'eau qu'il renfermait et l'avoir rincé avec 50 cm³ d'éther. On augmente la flamme et laisse distiller 60 cm³ du mélange.

Au distillat placé dans une éprouvette graduée bouchant au liège, on ajoute 20 gr. de chlorure de sodium, on agite jusqu'à dissolution et les 50 cm³ d'éther de lavage sont alors versés dans l'éprouvette ; on agite soigneusement et laisse reposer. On note très exactement le volume de la solution éthérée, on en prélève un volume déterminé dans une fiole conique de 100 cm³ et on lit le volume restant dans l'éprouvette. L'éther ainsi prélevé est distillé en majeure partie, le reste est évaporé dans un courant d'air. On pèse le résidu de camphre resté dans la fiole.

Substances utilisées :

Huile camphrée	4 gr., soit 0,40 de camphre
Chaux vive	5 gr.
Chlorure de sodium	20 gr.
Ether	50 cm³.

Matériel : Ballon de 200 cm³. Une fiole conique de 100 cm³. Réfrigérant. Tulipe. Eprouvette jaugée de 150 cm³ bouchant au liège.

Résultats :

	I	II	III
Camphre (théorie)	0,4000	0,4000	0,4000
— (trouvé)	0,3446	0,3434	0,3458
Erreur absolue	0,0554	0,0566	0,0542
Erreur %	13,9	14,2	13,1

Erreur moyenne % (13,7, ±0,6)

Conclusion : On peut répéter pour la méthode de David ce qui a été dit pour celle de Schimmel : l'erreur systématique est élevée, mais doit venir sur-

tout du chlorure de sodium entraîné et pesé avec le camphre.

MÉTHODES BASÉES SUR LA DÉTERMINATION DE LA DENSITÉ

Léonard et Smith (34) dosent le camphre dans l'huile camphrée en comparant la densité de la solution et celle du solvant.

Ils admettent que la densité d'une huile augmente environ de 0,00045 pour une teneur de 1 % de camphre. Connaissant la densité de l'huile camphrée et celle de l'huile qui a servi à la préparer, par exemple : 0,9165, on peut calculer la teneur en camphre au moyen de la formule :

$$\text{Camphre } \% = \frac{\text{Densité de l'échantillon} - 0{,}9165}{0{,}00045}$$

Résultats : Nous avons déterminé la densité de l'huile d'olive utilisée pour nos préparations camphrées et à 20° nous avons trouvé : D = 0,9137. Puis, à la même température, nous avons déterminé les densités de différentes huiles dont les teneurs en camphre étaient respectivement de 1, 2, 3 et 10 %. Nous avons obtenu les chiffres suivants :

Concentration	Densité trouvée	Densité calculée
1 %	0,91405	0,91415
2 %	0,91460	0,91460
3 %	0,91560	0,91505
10 %	0,91760	0,91820

En calculant la teneur en camphre de chacune des solutions d'après une formule analogue à celle de Léonard et Smith :

$$\text{Camphre \%} = \frac{\text{Densité de l'échantillon} - 0{,}9165}{0{,}00045}$$

nous avons trouvé :

			Erreur absolue	Erreur relative
1°	— 0,78	au lieu de 1 gr.	—0,32	—32 %
2°	— 1,78	» 2 gr.	—0,22	—11 %
3°	— 3,78	» 3 gr.	+ 0,78	+ 26 %
4°	— 8,67	» 10 gr.	—1,33	—13 %

La méthode donne des résultats très inexacts, d'autre part, la densité ne subit pas une augmentation régulière de 0,00045 pour une teneur de 1 % de camphre ; on peut s'en rendre compte d'après le tableau suivant :

	Densités trouvées	Densités calculées d'après la formule Léonard et Smith	Accroissement moyen de densité pour un accroissement de 1 % de la concentration en camphre (théorie : 0,00045)
	—	—	—
1°	0,9141	0,9142	0,00035
2°	0,9150	0,9146	0,00040
3°	0,9154	0,9151	0,00057
4°	0,9176	0,9182	0,00039

Conclusion : La méthode est inexacte. Les variations de la densité avec les concentrations en camphre, sont trop faibles, les erreurs expérimentales prennent une importance exagérée.

MÉTHODES BASÉES SUR LA VOLATILITÉ DU CAMPHRE

Principe : La solution huileuse de camphre est chauffée à température convenable pendant un laps de temps suffisant ; le camphre se volatilise, l'huile est fixe.

Le poids P_1 de la prise d'essai avant chauffage

représentant la somme huile + camphre, celui du résidu après chauffage, représente l'huile seule P_2 = huile. La différence $C = P_1 - P_2$ est égale au poids du camphre de la prise d'essai, volatilisé pendant l'opération ; ce principe a été fréquemment appliqué.

Critique : 1° L'élimination complète du camphre exige une température assez élevée : 100° ou davantage (110-120°) et un chauffage assez prolongé, d'autant plus long évidemment que la température est plus basse, la forme et les dimensions du récipient contenant la prise d'essai ont également une influence marquée ;

2° Dans ces conditions, l'huile s'altère : d'une part, elle fixe de l'oxygène emprunté à l'atmosphère, d'autre part elle abandonne des produits volatils autres que le camphre, provenant de son oxydation et formés, soit avant le chauffage, soit au cours de ce dernier ; la fixation d'oxygène l'emporte sur la perte en substances volatiles, de sorte que P_2 est supérieur à ce qu'il devait être ; par suite, $C = P_1 - P_2$ est trop faible.

D'après beaucoup d'auteurs : Léonard et Smith (34), Cowie et Dickson (10), Wallace et Plummer (62), Bermann (4), on peut éliminer en grande partie cette cause d'erreur en traitant et pesant dans les mêmes conditions un essai témoin formé d'une quantité d'huile égale à celle de la prise d'essai de la solution huileuse examinée, ou en effectuant une correction établie une fois pour toutes.

Les diverses huiles se comportent d'ailleurs différemment au cours du chauffage, de sorte que pour que la correction soit efficace, elle doit s'appliquer au type d'huile servant de véhicule au camphre.

Certains auteurs (46) prétendent que les résultats obtenus de cette façon laissent encore à désirer et qu'il est préférable d'éviter l'oxydation.

3° Pour éliminer l'influence de l'air au cours du chauffage, on peut effectuer la volatilisation du camphre dans une étuve à vide (47).

On peut encore opérer dans une atmosphère de gaz inerte, azote (46), gaz carbonique (66), mais l'huile ainsi chauffée à l'abri de l'air possède la propriété de fixer l'oxygène atmosphérique même après refroidissement, par suite, le séjour à l'exsiccateur à la sortie de l'étuve et la pesée devront être aussi brefs que possible, ce qui est difficilement compatible avec une pesée très exacte. On peut enfin opérer en présence d'antioxydants dissous dans l'essai (46).

Nous avons soumis au contrôle quelques-unes des techniques proposées.

Huile camphrée

Méthode de Léonard et Smith (34)

Mode opératoire : On pèse dans des vases tarés 3 à 5 gr. d'huile camphrée et une quantité équivalente d'huile d'olive. On chauffe les deux récipients à 150° C. pendant deux heures, on laisse refroidir au dessiccateur et on pèse.

La différence de poids entre les deux récipients représente le poids de camphre contenu dans la prise d'essai.

Résultats : Nous avons utilisé des cristallisoirs en verre ayant 7 cm. de diamètre, porté la prise d'essai à l'étuve à 120° pendant deux heures.

Nous avons observé que l'huile camphrée subissait une perte d'environ 9,65 % de son poids et que le poids de l'huile d'olive augmentait d'environ 0,4 %.

	I	II	III
Camphre (théorie)	0,4002	0,4003	0,4000
— (trouvé)	0,4004	0,4005	0,4001
Erreur %	0,05	0,05	0,025

Erreur moyenne % (0,04 ± 0,02)

Conclusion : L'erreur relative est insignifiante, la méthode est d'une exécution simple et rapide, l'oxydation subie par l'huile est régulière, la méthode est recommandable pour le dosage du camphre dans l'huile camphrée. Elle est applicable à l'huile éthéro-camphrée.

Méthode de la Pharmacopée Américaine
U.S.P. XI (66)

Mode opératoire : Dans une fiole conique de 120 cm^3 préalablement séchée et tarée, on pèse environ 5 gr. d'huile camphrée ; on relie le flacon par un tube coudé bien séché à un appareil générateur de gaz carbonique, le tube à dégagement doit arriver à 15 mm. environ de la surface de l'huile. La fiole est bouchée par un bouchon percé de deux trous laissant passer, d'une part, le tube coudé donnant accès au gaz carbonique et, d'autre part, un tube desséchant. On met le flacon dans une étuve à air à 110°, on fait passer le courant de gaz carbonique et on maintient ainsi pendant deux heures. Après la sortie de l'étuve, on fait passer un courant d'air sec pour chasser le gaz carbonique. On laisse refroidir au dessiccateur et on pèse. La différence de poids donne la teneur en camphre.

Matériel : Ballon de 125 cm³ avec deux tubes coudés. Obus de gaz carbonique, deux flacons laveurs contenant de l'acide sulfurique. Bain de sable (remplaçant l'étuve).

Résultats :

	I	II	III
Camphre (trouvé)	0,505	0,500	0,501
— (théorie)	0,511	0,511	0,514
Erreur absolue	0,006	0,011	0,013
Erreur %	1,0	2,0	2,5

Erreur moyenne % (1,8 ±0,8)

Conclusion : Les résultats comportent une erreur par excès due vraisemblablement à ce que l'oxydation de l'huile s'effectue dans les conditions de l'expérience, malgré les précautions prises. L'erreur néanmoins reste faible, mais elle est plus sensible que celle obtenue par la méthode précédente.

Méthode de Poe (46) (aux antioxydants)

S'inspirant des publications de Moureu et Dufraisse (40), Poe proposa de doser le camphre dans l'huile camphrée en présence d'antioxydants : hydroquinone, naphtol α ou pyrogallol.

Mode opératoire : On pèse un poids exactement connu, voisin de 5 gr. d'huile dans un cristallisoir de 7 cm. de diamètre, préalablement taré, on ajoute 20 mmgr. de pyrogallol, de naphtol α ou d'hydroquinone. On chauffe pendant 4 heures à 110° (étuve à air), on met le cristallisoir dans un dessiccateur et on laisse refroidir. La différence de poids donne la teneur en camphre.

Résultats :

I. — HYDROQUINONE.

	I	II	III
Prise d'essai	4,980	5,0160	4,9350
Camphre (théorie)	0,498	0,5016	0,4935
— (trouvé)	0,505	0,5173	0,5045
Erreur absolue	0,007	0,0157	0,011
Erreur %	+ 1,4	+ 3,1	+ 2,2

Erreur moyenne % (2,2 ±0,9)

II. — NAPHTOL α.

	I	II	III
Prise d'essai	5,0090	5,0060	5,0120
Camphre (théorie)	0,5009	0,5006	0,5012
— (trouvé)	0,5100	0,5120	0,5132
Erreur absolue	0,0091	0,0114	0,0120
Erreur %	+ 1,8	+ 2,2	+ 2,4

Erreur moyenne % (2,1 ±0,3)

III. — PYROGALLOL.

	I	II	III
Prise d'essai	5,0150	5,0060	5,0080
Camphre (théorie)	0,5015	0,5006	0,5008
— (trouvé)	0,5070	0,5100	0,5075
Erreur absolue	0,0055	0,0094	0,0067
Erreur %	+ 1,1	+ 1,9	+ 1,3

Erreur moyenne % (1,5 ±0,4)

Conclusion : La présence d'un gaz inerte ou d'antioxydants lors du chauffage, n'empêche pas l'oxydation de l'huile pendant le dosage ; l'erreur par excès est supérieure à celle que comporte la méthode de Léonard et Smith, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'examen du tableau suivant :

RÉSULTATS COMPARÉS DES MÉTHODES DE DOSAGE PAR VOLATILISATION DU CAMPHRE DANS L'HUILE CAMPHRÉE

Erreurs moyennes pour 100 (par excès)

		Poe- (Antioxydants)		
Léonard et Smith	U.S.P. XI	*Hydroquinone*	*Naphtol α*	*Pyrogallol*
—	—	—	—	—
0,04	1,8	2,2	2,1	1,5

Les méthodes de dosage du camphre dans l'huile camphrée par chauffage sont les seules à retenir ; elles donnent des résultats suffisamment précis, leur exécution est simple et rapide. Parmi elles, la plus exacte et aussi la plus simple, est celle de Léonard et Smith.

HUILE DE CAMOMILLE CAMPHRÉE

N'ayant pas trouvé dans la bibliographie de méthode spéciale de dosage du camphre dans l'Huile de camomille camphrée, nous avons appliqué à cette huile la méthode de Léonard et Smith. Nous avons opéré sur 5 gr. d'huile de camomille camphrée et avons fait des essais de chauffage par comparaison avec l'huile de camomille pure qui avait servi à sa préparation. Cette précaution était utile pour deux raisons :

1° d'une part, comme dans le cas de l'huile d'olive, l'huile de camomille s'oxyde par le chauffage, d'où augmentation de son poids ;

2° elle perd, d'autre part, une partie des principes volatils entrant dans sa composition.

Nous avons employé des cristallisoirs en verre de 5 cm. de diamètre et avons chauffé à l'étuve à

110° pendant 3 heures au lieu de deux heures comme précédemment. En effet, après deux heures, la volatilisation du camphre était incomplète ; la température de 110° a été choisie de préférence à celle de 120° pour éviter une décomposition de l'huile qui est assez fragile.

Prise d'essai, 5 gr.

	Perte de poids de l'essai	Perte de poids %
Huile de camomille	0,075	1,5
Huile de camomille camphrée	0,61	12,2
Camphre % dans l'huile de camomille camphrée	10,85	
Erreur %	8,5	

Conclusion : L'erreur pas excès est assez importante ; toutefois la méthode permet une évaluation grossière de la teneur en camphre.

CHAPITRE III

MÉTHODES DE DOSAGE DU CAMPHRE DANS SES LINIMENTS

Les liniments camphrés inscrits à la Pharmacopée française sont au nombre de trois : le Liniment ammoniacal camphré ou Baume Opodeldoch, le Liniment ammoniacal camphré simple ou Liniment camphré et la Pommade camphrée.

Nous n'avons pas trouvé dans la bibliographie de méthode de dosage du camphre dans le Baume Opodeldoch autre que celle de Schulek et Wolstadt (54) déjà examinée à propos des teintures de camphre.

Liniment ammoniacal camphré

Nous avons dosé le camphre dans cette préparation en utilisant la méthode de Léonard et Smith. Nous avons opéré sur le liniment camphré préparé selon la formule du Codex :

Huile camphrée....	90 gr. (9 gr. de camphre, 81 gr. d'huile)
Ammoniaque officinale.....	10 gr.

D'autre part, nous avons préparé un mélange

d'huile d'olive et d'ammoniaque dans les proportions suivantes :

Huile d'olive..... 81 gr.
Ammoniaque..... 10 gr.

Nous avons employé l'huile d'olive qui a servi à préparer l'huile camphrée, puis nous avons porté à l'étuve à 110-115° pendant deux heures, d'une part, 5 gr. de liniment (Codex) et, d'autre part, 4 gr. 55 de notre préparation, ce qui correspond aux quantités d'ammoniaque et d'huile contenues dans 5 gr. de liniment (Codex).

Résultats :

	I	II	III
Mélange (huile + ammoniaque), prise d'essai	4,550	4,550	4,550
Poids après chauffage	4,186	4,192	4,191
Perte observée	0,364	0,358	0,359
Liniment Codex, prise d'essai	5,000	5,000	5,000
Poids après chauffage	4,163	4,168	4,166
Perte observée	0,837	0,832	0,834

	I	II	III
Camphre (théorie)	0,450	0,450	0,450
— (trouvé)	0,473	0,474	0,475
Erreur absolue (par excès)	0,023	0,024	0,025
Erreur %	5,1	5,3	5,6

Erreur moyenne % (5,3 ±0,3)

La méthode de Léonard et Smith conduit dans le cas du liniment simple à des résultats assez grossièrement approchés.

Pommade camphrée

Ici encore, nous avons appliqué la méthode de Léonard et Smith.

Nous avons mis à l'étuve à 100° pendant 2 heu-

res, d'une part 3 gr. de pommade camphrée (Codex), d'autre part 3 gr. d'un mélange composé de cire et d'axonge benzoïnée, en quantités équivalentes à celles qui entrent dans la constitution de la pommade, nous avons laissé refroidir et pesé les résidus.

Nous avons noté une perte moyenne de poids pour le mélange cire-axonge benzoïnée, égale à 0,017 et pour la pommade, des différences de poids variant de 0,603 à 0,612.

Résultats :

	I	II	III
Camphre (théorie)	0,600	0,600	0,600
— (trouvé)	0,588	0,594	0,591
Erreur %	—2,0	—1,0	—1,5

Erreur moyenne % (—1,5).

Conclusion : La méthode donne de bons résultats et peut être conseillée pour le dosage du camphre dans la pommade camphrée.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les méthodes utilisables pour le dosage du camphre, qu'il soit naturel ou synthétique, dans les préparations officinales sont nombreuses et variées, mais un petit nombre d'entre elles conduisent à des résultats satisfaisants.

Méthodes physiques

La méthode polarimétrique ne peut être employée pour le camphre synthétique qui, théoriquement inactif, possède souvent en réalité un pouvoir rotatoire faible.

La plupart des autres méthodes physiques (densimétrie, réfractométrie, précipitation de solutions alcooliques par l'eau) qui consistent à mesurer une ou plusieurs propriétés physiques des solutions camphrées, sont de peu de valeur :

1° Elles manquent de spécificité. La présence d'un constituant étranger (altération ou fraude) les trouble plus ou moins profondément ; leur emploi suppose donc un examen qualitatif préalable de l'échantillon examiné.

2° Employées isolément pour l'examen de teintures alcooliques, elles ne permettent pas de distinguer certains échantillons différant à la fois par leur teneur en alcool et leur concentration en camphre.

3° La variation de la propriété mesurée (densité, indice de réfraction) avec la concentration en camphre, est faible vis-à-vis des erreurs expérimentales, ce qui conduit à des résultats grossièrement approchés.

4° Employées en combinaisons deux à deux (méthodes indirectes), elles exigeraient, pour donner des résultats acceptables, une précision des mesures qui n'est pas à la portée des laboratoires courants.

La méthode qui utilise la mesure de la quantité d'eau nécessaire pour la précipitation du camphre de ses solutions alcooliques, souffre en outre d'un manque de fidélité.

La méthode de dosage du camphre, par isolement de celui-ci et pesée, conduit à des résultats satisfaisants lorsqu'elle est bien conduite. Le camphre est séparé de ses solutions hydro-alcooliques par relargage, il est alors pesé directement après séchage ou, le plus souvent, extrait par un solvant volatil. La solution est évaporée et le résidu est pesé.

La technique qui nous a fourni les meilleurs résultats est celle de Jermstad (27).

Les techniques analogues de Schimmel et de David, appliquées à l'huile camphrée après entraînement du camphre, donneraient également de bons résultats si l'on déduisait du poids du camphre pesé le poids du chlorure de sodium qui le souille.

Parmi les techniques simples qui consistent à mesurer l'augmentation de volume de l'éther de pétrole utilisé pour l'extraction du camphre après relargage, celle de Schmatolla (56) nous a fourni des résultats utilisables pour un essai grossier (erreur moyenne 6,3 % ± 1 %) ; elle est à prendre en con-

sidération à cause de sa rapidité et pourrait sans doute être améliorée.

Les méthodes de dosage du camphre par volatilisation de ses solutions grasses, fournissent des résultats satisfaisants pour l'essai des huiles camphrées et de la pommade.

La meilleure méthode est la plus simple : celle de Léonard et Smith (34). On opère par comparaison avec un échantillon d'excipient de même nature que celui de l'échantillon examiné.

Méthodes colorimétriques

Nous avons vérifié l'exactitude du principe des deux méthodes colorimétriques proposées par Castiglioni (7), sans les soumettre à une étude systématique. Les appareils de précision pour la colorimtérie ne sont pas encore assez répandus pour qu'on puisse introduire leur emploi dans des techniques qui doivent pouvoir être appliquées par tous les laboratoires.

Méthodes chimiques

Les méthodes *volumétriques* par oximation, cependant classiques et recommandées par nombre d'auteurs modernes, nous ont donné des résultats toujours déficitaires, sans que nous puissions trouver ni la cause véritable ni le remède.

Les méthodes *pondérales* qui consistent à peser l'oxime ou la 2-4 dinitrophénylhydrazone, nous ont fourni, par contre, de meilleurs résultats.

La méthode de Bougault et Leroy admise au Codex pour l'essai du camphre en nature ou dans sa teinture forte, se classe parmi les meilleures.

Toutefois, celle de Ruszkowski comporte une précision équivalente, si on lui applique, comme à la précédente, un facteur de correction ; elle pourrait être préférée en raison de l'avantage qu'elle présente d'éviter l'emploi d'un tube scellé.

La méthode de Janot et Mouton, par pesée de 2-4 dinitrophénylhydrazone, est sensiblement supérieure aux deux précédentes ; le coefficient de correction à employer serait plus faible et la facilité de reproduction des résultats mieux assurée.

En résumé, on peut recommander, pour le dosage du camphre dans ses préparations officinales :

1° *Teintures de camphre forte et faible* :

Méthode de Janot et Mouton (26).

2° *Huile camphrée ou Huile camphrée injectable* :

Méthode de Léonard et Smith (34).

3° *Huile de Camomille camphrée* :

Méthode de Léonard et Smith (34), résultats approchés à 10 % environ.

4° *Liniment ammoniacal camphré* :

Méthode de Léonard et Smith (34), résultats approchés à 5 % environ.

5° *Pommade camphrée* :

Méthode de Léonard et Smith.

Il ne nous a pas été possible de contrôler les méthodes de dosage du camphre dans les deux préparations suivantes : Elixir parégorique et Liniment ammoniacal camphré composé.

La méthode proposée par Chartier (9) pour doser le camphre dans l'Elixir parégorique, est basée sur le pouvoir rotatoire du camphre droit mentionné par le Codex dans la composition de cette préparation. En raison de la faible teneur en camphre de l'Elixir et des difficultés d'une mesure précise, le procédé n'a pas été pris en considération.

Pour le Liniment ammoniacal camphré composé, la seule méthode indiquée dans la bibliographie est celle de Schulek et Wolstadt déjà vérifiée dans l'étude des teintures ; les résultats obtenus ayant été peu satisfaisants, nous n'avons pas cru devoir l'étudier à nouveau.

Enfin, n'ayant pas trouvé dans la bibliographie de méthodes de dosage du camphre dans les autres préparations officinales suivantes : Solutés cuprozincique composé (fort et faible) ou Eau de Dalibour, Huile mercurielle et Lotion ammoniacale camphrée ou Eau sédative, nous n'avons pu effectuer, pour celles-ci, l'examen critique qui était le but de notre travail.

Vu : *Le Président de Thèse*,
M.-M. JANOT.

Vu : *Le Doyen*,
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Arnost (A.). — Ein neues Verfahren zur Bestimmung des Kampfers. *Ztschr. Unters d. Nahr- und Genussm.*, 1906, *12*, p. 532-539.

(2) Bachem (G.). — Zur Anwendung des synthetischen Camphers. *Medizinische Klinik*, 1915, *15*, p. 425-427.

(3) Bataille (H.). — Dosage du camphre dans l'alcool camphré. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1912, *19*, p. 407-408.

(4) Bermann (S.-M.). — *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1940, *29*, p. 120-124.

(5) Bougault (J.) et Leroy (B.). — Dosage du camphre dans ses préparations pharmaceutiques. *Journ. Pharm. Chim.*, (8), 1928, *8*, p. 49-55.

(6) Bryant (W.M.D. et Smith (D.M.). — Improved hydroxylamine Method of the determination of Aldehydes and Ketones. Displacement of oxime equilibria by means of pyridine. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1935, *57*, p.57-61.

(7) Castiglioni (A.). — Un metodo colorimetrico per il dosamento della canfora. *Ann. Chim. appl.*, 1936, *26*, p. 53-55.

(8) Cattelain (E.). — Camphre synthétique. Une remarquable conquête de la chimie moderne. *Journ. Pharm. Chim.*, (8), 1935, *21*, p. 406-416.

(9) Chartier (J.). — Essai de l'elixir parégorique. *Journ. Pharm. Chim.*, (8), 1926, *3*, p. 362-366.

(10) Cowie (W.B.) et Dickson (W.). — The essay of linimentum camphorae. *Pharm. Journ.*, 1906, *22*, p. 281.

(11) David (L.). — Ueber die Bestimmung des Kampfergehaltes des Oleum camphoratum. *Pharm. Zeitg*, 1929, *74*, p. 437-438.

(12) Deussen (E.). — Ueber die quantitative Bestimmung des Kampfers in offizinellen Kampferspiritus. *Arch. der Pharm.*, 1909, *247*, p. 307-313.

(13) Domergue (A.). — Les teintures alcooliques de la Pharmacopée française. Etude chimique et analytique. Comparaison avec les pharmacopées étrangères. *Thèse Dipl. Ph. Sup.*, Paris, 1892.

(14) Fernandez (O.), Socias (L.) et Torres (C.). — La 2-4 dinitrofenilhydracina en la determinacion cuantitativa de compuestos carbonilicos. *Anales Soc. Espanola Fis. Quim.*, 1932, *30*, p. 37-49.

(15) François (M.) et Luce (E.). — Essai des préparations officinales du camphre. *Journ. Pharm. Chim.*, (7), 1922, *26*, p. 11-18.

(16) Friedrich (O.). — Determination of camphor in oils. *Svensk farm. Tidskrift*, 1918, *22*, p. 197-202, d'après *Chem. Abstr.*, 1918, p. 1813.

(17) Fuller (H.C.). — The determination of camphor. *Am. Journ. Pharm.*, 1912, *84*, p. 40-41.

(18) Gillis (J.). — Dosage du camphre dans l'alcool camphré. *Journ. Pharm. Belgique*, 1930, *12*, p. 913-917.

(19) Gisvold (O.). — The assay of Spirit of camphor. *Journ. Am. pharm. Assoc.* 1939, *28*, p. 142-143.

(20) Goldstein (S.W.) et Reindollar (W.F.). — Assay of Spirit of camphor. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1937, *26*, p. 887-889.

(21) Grimaud (F.E.). — Monographie du camphre. *Thèse de Pharmacie*, Paris, 1855.

(22) Hager (H.). — Abscheidung und Wägung des Kampfers in weingeistiger Lösung und Kampferkrystalle. *Pharm. Centralh.*, 1872, *13*, p. 449-450.

(23) Hampshire (C.H.) et Page (G.R.). — The determination of camphor in galenicals by means of 2-4 dinitrophenylhydrazine. *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 1934, *7*, p. 558-564.

(24) Herzog (J.) et Tietz (H.). — Bestimmung des Gehaltes an Kampfer und Weingeist in Kampferspiritus. *Apoth. Zeitg*, 1932, *47*, p. 1592-1593.

(25) Hoefer (F.). — Histoire de la Chimie. Paris, 1843, 2, p. 51.

(26) Janot (M.-M.) et Mouton (M.). — Dosage du camphre à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone dans les teintures de camphre concentrée et faible. *Journ. Pharm. Chim.*, (8), 1936, 23, p. 547-549.

(27) Jermstad (A.). — Constante fisiche e dosamento di alcuni preparati di canfora. *Boll. chim. farm.*, 1928, 67, p. 302-303.

(28) Jumeau (J.). — Dosage du camphre dans l'alcool camphré. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1913, 20, p. 607-608.

(29) Kaufmann. — Zur Anwendung des synthetischen Kampfers in der Dermatologie. *Münch. med. Wochenschr.*, 1915, 62, p. 319-319.

(30) Kilmer (F.B.). — Some old Time Medicine. *Am.J.Pharm.*, 1918, 90, p. 415-418.

(31) Kollo (C.). — Verfahren zur quantitative Bestimmung des Campfers im offizinellen Campferspiritus. *Chem. Zentr.*, 1916, 11, p. 112-113.

(32) Krauss (L.). — Evaluation of spirit of camphor. *Südd. Apoth.-Zeitg*, 1916, 56, p. 248-249. D'après : *Chem. Abstr.*, 1917, p. 864-864.

(33) Langgard et Mass. — *Therap. Monatschr.*, 1907, p.573.

(33 *bis*) Le Mort. — D'après Largeant. The evolution of a tincture. *Pharm. Journ.*, 1911, 4e s., 33, p. 716-717.

(34) Leonard (N.) et Smith (M.H.). — Note on the examination of liniment of camphor. *The Analyst*, 1898, 23, p. 281-282.

(35) Lévy (M.) et Wolff (W.). — Camphertherapie mit künstlichen Campher. *Die Therapie der Gegenwart*, 1915, 17, p. 88.

(36) Lothian (J.). — Determination of camphor in camphor liniment. *Pharm. J.*, 1906, 22, p. 493-494.

(37) Marden (J.W.) et Elliott (V.). — A study of spirit of camphor to show the effect of added water. *J.Am.Pharm. Assoc.*, 1914, 13, p. 91-94.

(37 bis) Meunier (P.). — Electrophotomètre.

(38) Meyer (A.). — Le camphre synthétique. Son état actuel. *Bull. Soc. chim.*, 1924, 35, p. 1-11.

(39) Meyer (W.). — Zur Untersuchung von spiritus camphoratus D.A.B. 6, insbesondere zur quantitativen Bestimmung von Kampfer und Alkoholgehalt. *Pharm. Zeitg*, 1929, 74, p. 1035-1036.

(40) Mouréu (Ch.) et Dufraisse (Ch.). — Sur l'autoxydation : les antioxygènes. *C.R. Soc. Biol.*, 1922, *86*, p. 321-323.

(41) Nelson (E.K.). — The quantitative determination of Ketones in essential oils. *Ind. Eng. Chem.*, 1911, *3*, p.588-589.

(42) Overbye (D.A.) et Schoetzow. — Assay of liniment of camphor. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1935, *24*, p.961-963.

(43) Penniman et Randall. — Determination of camphor in certain pharmaceutical preparation. *Year Book of the Am. Pharm. Assoc.*, 1924, *13*, p. 374-374.

(44) Plein (E.M.) et Poe (Ch.F.). — Determination of camphor in alcoholic solution Dinitrophenylhydrazinemethod. *Ind. Eng. Chem., Anal. ed.*, 1938, *10*, p. 78-80.

(45) Poe (F.Ch.). — Studies of the determination of camphor in camphor liniment *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1932, *21*, p. 337-341.

(46) — Studies of the determination of camphor in camphor liniment. IV The use of antioxydants. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1936, *25*, p. 279-281.

(47) Poe (F.Ch.) and Goldner Lipsby. — Studies on the determination of camphor in camphor liniment made with oils others than Cottonseed. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1931, *20*, p. 1175-1177.

(48) Richardson (W.) et Walton (W.). — The analysis of camphorated oil for camphor substitutes. *Pharm. J.*, 1909, *28*, p. 3-4.

(49) Ruszkowski (M.). — D'après *Chem. Abstr.*, 1930, p. 5426-5426.

(50) Sallot. — Du camphre et de ses produits pharmaceutiques. *Thèse Pharmacie*, Montpellier, 1828.

(51) Sabetay (S.). — Sur un procédé simplifié d'oximation des aldéhydes et des cétones. *Bull. Soc. Chim.* (5), 1938, 5, p. 1419-1422.

(52) Sargeant. — The evolution of a tincture. *Pharm. J.*, 1911, *33*, p. 716-717.

(53) Schimmel. — Campferbestimmung durch Oxydation mit Kaliumpermanganat. *Ber. Schimmel*, 1913, Octobre 69-70.

(54) Schmatolla (O.). — Die Bestimmung des Kampfers im Kampferspiritus, *Apot. Zeitg*, 1901, *16*, p. 290-290.

(55) Schulek (E.) et Wolstadt (R.). — Die titrimetrische Bestimmung des Camphers (und des Hexetons) in Arzneigemischen. *Zeit. anal. Chem.*, 1936, *104*, p. 183-189.

(56) Seymour (J.). — A simple Method of estimating camphor and alcohol in spirit of camphor. *Drug cir.*, 1907, *51*, p. 639. *D'après Chem. Abstr.*, 1907, p. 2931-2931.

(57) Susser (E.). — Quantitative Bestimmung von Kampfer im Kampferspiritus lösungen. *Pharm., Zentralh.*, 1928, *69*, p. 499-500.

(58) Tiemann (F.). — Ueber das Bromophenylhydrazon und Semicarbazon des *d.*-Camphor. *Ber. chem. Ges.*, 1895, *28*, p. 2192-2192.

(59) Tishchenko (V.E.) et Grekhnev (N.A.). — Determination of camphor in alcoholic solutions. *J. Appl. Chem. U.S.S.R.*, 1936, p. 1700-1703. D'après *Chem. Abstr.*, 1937, p. 269-269.

(60) Vandoni (R.) et Desseigne (G.). — Dosage volumétrique du camphre par la méthode à l'hydroxylamine. *Bull. Soc. chim.*, (5), 1935, 2, p. 1685-1691.

(61) Vieth (H.) et Bilhuber (E.A.). — The quantitative determination of camphor in pharmaceutical preparations. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1924, *13*, p. 636-637.

(62) Wallace (D.R.) et Plummer (S.B.). — Determination of camphor in camphorated oils. *Am. J. Pharm.*, 1921, *93*, p. 600-604.

(63) Walther (J.). — Carvonbestimmung in ätherischen Oelen. *Pharm. Centralh.*, 1900, *41*, p. 613-614.

(64) Weber (L.). — Assay of Spirit of camphor. *Apoth. Ztg*, 1935, *5*, p. 642-644. D'après *Quart. J. and Year-Book of Pharm.*, 1935, *7*, p. 544-544.

(65) Deutschen Arzneibuch, 1845.

(65 *bis*) Deutschen Arzneibuch, 1908.

(65 *ter*) Deutschen Arzneibuch, 1926.

(66) Pharmacopoeia of the United-States, (11e édition), 1936.

(67) London Pharmacopoeia, 1746.

(67 *bis*) London Pharmacopoeia, 1821.

(68) Edinburgh Pharmacopoeia, 1839.

(68 *bis*) The British Pharmaceutical Codex, 1934.

(69) Farmacopea Austriaca, 1906.

(69 *bis*) Farmacopea Nacional Argentina, 1898.

(70) Pharmacopée belge, 1930.

(71) Pharmacopoeia Dos Estados Unidos do Brazil, 1929.

(72) Farmacopea chilena, 1905.

(72 *bis*) Pharmacopea Parisiensis seu Codex medicamentarius, 1638.

(73) Pharmacopée Française, 1837.

(74) » » 1866.

(75) » » 1884.

(76) » » 1908.

(77) » » 1937.

(78) Pharmacopoeia of Japan, 1921.

(79) Farmacopea Mexicana, 1925.

(80) Pharmacopea Norvegica, 1913.

(81) Pharmacopoea Helvetica, 1933.

(82) Farmacopoeia Portuguesa, 1898.

(83) Svenska Farmakopen, 1925.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE

Historique et dosage des préparations camphrées.... 13

I° — *Teintures de camphre* 14
II° — *Huiles camphrées* 22
III° — *Liniments camphrés* 26

DEUXIEME PARTIE

Etude critique des méthodes de dosage du camphre dans les préparations galéniques..... 29

CHAPITRE PREMIER. — *Teintures de camphre*..... 29

Méthodes chimiques 29
Méthodes physiques 59
Méthodes colorimétriques 76

CHAPITRE II. — *Méthodes de dosage du camphre dans ses solutions huileuses* 79

Méthodes chimiques 80
Méthodes physiques 80

CHAPITRE III. — *Méthodes de dosage du camphre dans ses liniments* 93

CONCLUSIONS GENERALES 97

Méthodes physiques 97
Méthodes colorimétriques 99
Méthodes chimiques 99

BIBLIOGRAPHIE 103

MAURICE LAVERGNE
IMPRIMEUR
289, RUE St-JACQUES
PARIS — 5